

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furosemid Medreg 40 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje furosemidum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 105 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety, o průměru (cca) 8 mm, s vyraženým „F 40“ na jedné straně („F“ & „40“ odděleno půlicí rýhou) a hladké na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba edému v důsledku srdečních onemocnění.

Léčba edému v důsledku jaterních onemocnění.

Léčba edému v důsledku onemocnění ledvin (u nefrotického syndromu je nezbytné léčit základní onemocnění).

Arteriální hypertenze.

Furosemid Medreg je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Vždy se má použít nejnižší účinná dávka.

U dospělých je doporučená maximální denní dávka furosemidu 1 500 mg perorálním podáním. Použití maximální dávky je třeba stanovit individuálně podle terapeutické odpovědi.

##### *Dospělí*

##### **Edém srdečního původu**

Doporučená úvodní perorální dávka je 20 mg až 80 mg denně. Dávku lze podle potřeby upravit podle získané odezvy. Doporučuje se denní dávku rozdělit do dvou nebo tří jednotlivých dávek.

##### **Edém jaterního původu**

Furosemid se používá k léčbě otoků v souvislosti s jaterními onemocněními v kombinaci s antagonisty aldosteronu v případě, že samostatná léčba těmito léčivými přípravky je nedostačující. Aby se zabránilo komplikacím, jako je ortostatická hypotenze nebo elektrolytová nebo acidobazická nerovnováha, je třeba dávku opatrně titrovat, aby počáteční ztráta tekutin byla postupná. V případě dospělých to znamená dávku, která vede ke ztrátě přibližně 0,5 kg tělesné hmotnosti denně.

Doporučená úvodní dávka je 20 mg až 80 mg denně. Dávku lze podle potřeby upravit podle získané odezvy. Tuto denní dávku lze podat jako jednu dávku nebo rozdělit do několika dávek.

#### **Edém renálního původu**

Natriuretická odpověď na furosemid závisí na řadě faktorů, včetně závažnosti selhání ledvin a rovnováhy sodíku, proto nelze přesně předpovědět účinek dávky. U pacientů s chronickým selháním ledvin by měla být dávka opatrně titrována tak, aby drenáž edému byla postupná. U dospělých to znamená, že dávka může vést ke ztrátě přibližně 2 kg tělesné hmotnosti (přibližně 280 mmol Na<sup>+</sup>) denně.

Doporučená úvodní dávka je 40 mg až 80 mg denně. Pokud je to nutné, dávkování lze upravit podle odezvy. Celkovou denní dávku lze podat jako jednu dávku nebo rozdělit do dvou jednotlivých dávek. U pacientů podstupujících dialýzu je obvyklá udržovací dávka 250 mg až 1 500 mg denně.

Edém spojený s nefrotickým syndromem

Doporučená úvodní dávka je 40 mg až 80 mg denně. Dávku lze podle potřeby upravit podle získané odezvy. Tuto denní dávku lze podat jako jednu dávku nebo rozdělit do několika dávek.

#### **Arteriální hypertenze**

Obvyklá udržovací dávka je 20 mg až 40 mg denně. V případě hypertenze spojené s chronickým selháním ledvin může být nutná vyšší dávka.

Furosemid lze užít samostatně anebo v kombinaci s jinými antihypertenzivními léčivy.

#### Specifická populace

##### *Pediatrická populace*

U dětí je třeba dávkování upravit podle tělesné hmotnosti, doporučená dávka je 2 mg/kg až maximální dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti, nepřesahující 40 mg denně.

##### *Starší pacienti*

Perorální úvodní dávka je 20 mg denně, postupně se zvyšující až do požadované odezvy.

#### Způsob podání

Tablety se užívají nalačno, polykají se celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Délka léčby závisí na terapeutické indikaci a je stanovena lékařem pro každého pacienta individuálně.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Pacienti alergičtí na sulfonamidy (např. sulfonamidová antibiotika nebo sulfonylmočoviny) mohou mít zkříženou senzitivitu na furosemid.
- Hypovolemie nebo dehydratace
- Renální selhání s anurií, které neodpovídá na léčbu furosemidem
- Závažná hypokalemie (viz bod 4.8)
- Závažná hyponatremie
- Hepatální kóma a prekóma související s hepatální encefalopatií
- Kojení

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

Měl by být zajištěn výdej moči. U pacientů s částečnou obstrukcí toku moči (například pacienti s potížemi s vyprazdňováním močového měchýře, hyperplazií prostaty nebo zúžením močové trubice) může zvýšená produkce moči způsobit nebo zhoršit potíže. Tito pacienti proto potřebují pečlivé sledování – zejména v raných fázích léčby.

Léčba Furosemidem Medreg vyžaduje pravidelný lékařský dohled a obzvláště pečlivé sledování je nutné u:

- pacientů s hypotenzí
- pacientů, kteří jsou vystaveni riziku výrazného poklesu krevního tlaku, například pacienti s významnou stenózou koronárních tepen či cév zásobujících mozek
- pacientů s manifestním nebo latentním onemocněním diabetes mellitus
- pacientů mající dnu
- u hypoproteinémie, např. spojené s nefritickým syndromem (účinek furosemidu může být oslabený a potenciálně může působit ototoxicky). Je nutná opatrná titrace dávky.
- pacienti s hepatorenálním syndromem, tj. s funkčním selháním ledvin spojeným se závažným onemocněním jater
- u předčasně narozených dětí (možný vznik nefrokalcinózy/nefrolithiázy; funkce ledvin musí být sledována a musí být provedena ultrasonografie ledvin).

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

U většiny pacientů se během léčby furosemidem doporučuje pravidelně sledovat hladinu sodíku a draslíku v séru a kreatininu; zvláště pečlivé sledování je vyžadováno u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku elektrolytové nerovnováhy nebo v případě výrazné ztráty tekutin (např. v důsledku zvracení, průjmu nebo intenzivního pocení). Hypovolemii, dehydrataci, poruchy elektrolytů a acidobazickou nerovnováhu je třeba upravit. To může vyžadovat dočasné přerušování léčby furosemidem.

Současné užívání s risperidonem:

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla mortalita ve skupině s furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; medián věku 89 let, rozmezí 75-97 let) než při léčbě samotným risperidonem (3,1 %; medián věku 84 let, rozmezí 70-96 let) nebo samotným furosemidem (4,1 %; medián věku 80 let, rozmezí 67-90 let). Současné používání risperidonu s dalšími diuretiky (hlavně thiazidovými diuretiky užívanými v nízké dávce) nebylo s podobnými nálezy spojeno.

Patofyziologický mechanismus k vysvětlení tohoto jevu není znám a žádná konzistentní příčina úmrtí nebyla zjištěna. Přesto však je třeba věnovat této kombinaci nebo současnému podávání dalších vysoce účinných diuretik zvýšenou pozornost a před zahájením léčby touto kombinací posoudit rizika a přínosy. Incidence mortality u pacientů užívajících současně s risperidonem jiná diuretika nebyla zvýšena. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace (viz bod 4.3), a proto je třeba se jí u starších pacientů s demencí pečlivě vyhýbat.

Existuje možnost exacerbace nebo aktivace systémového onemocnění lupus erythematosus.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Nedoporučené kombinace:

### Chloralhydrát

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

### Aminoglykosidová antibiotika a jiná ototoxická léčiva

Furosemid může zvýšit ototoxický účinek aminoglykosidových antibiotik, jako je kanamycin, gentamicin a tobramycin, nebo dalších ototoxických léčiv. Vzhledem k tomu, že může dojít k nevratnému poškození, by se tento typ léčby měl používat současně s furosemidem, pouze pokud to odůvodňují závažné klinické důvody.

Opatrnost při použití:

### Cisplatina

Existuje riziko ototoxických účinků, pokud jsou podávány sloučeniny cisplatiny a furosemidu souběžně. Kromě toho může být nefrotoxicita cisplatiny zvýšena, pokud furosemid není podáván v nízkých dávkách (např. 40 mg u pacientů s normální funkcí ledvin) a s pozitivní rovnováhou tekutin při použití k dosažení nucené diurézy během léčby cisplatinou.

### Sukralfát

Perorálně podávaný furosemid a sukralfát se nesmí užívat do 2 hodin po sobě, protože sukralfát snižuje absorpci furosemidu ze střeva a tím snižuje jeho účinek.

### Lithium

Vylučování solí lithia je sníženo furosemidem, což může způsobit zvýšení hladin lithia v séru, což má za následek zvýšené riziko toxicity související s lithiem, včetně zvýšeného rizika kardiotoxických a neurotoxických účinků lithia.

U pacientů léčených touto kombinovanou léčbou se proto doporučuje pečlivě sledovat hladiny lithia.

### ACE-inhibitory/blokátory receptorů pro angiotenzin II

U pacientů užívajících diuretika se může vyskytnout výrazná hypotenze a porucha funkce ledvin, včetně případů selhání ledvin, zvláště při prvním podání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE inhibitory) nebo blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo při prvním podání jejich zvýšené dávky.

Je třeba zvážit možnost dočasného přerušení podávání furosemidu nebo alespoň snížení dávky během tří dnů před zahájením léčby nebo zvýšením dávky inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů pro angiotenzin II.

### Risperidon

Při podávání risperidonu, je třeba dbát opatrnosti a před zahájením léčby v kombinaci s furosemidem, se souběžným užíváním s furosemidem nebo jinými účinnými diuretiky mají být zváženy rizika a přínosy. Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření se týkají zvýšené úmrtnosti u starších pacientů s demencí, kteří současně užívají risperidon.

### Levothyroxin

Vysoké dávky furosemidu mohou inhibovat vazbu tyreoidálních hormonů na proteinové nosiče, a tak vést k počátečnímu přechodnému zvýšení hladin volných tyreoidálních hormonů následovanému celkovým poklesem celkových hladin tyreoidálních hormonů. Je třeba sledovat hladiny tyreoidálních hormonů.

### Aliskiren

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

Kombinace k uvažování:

#### Nesteroidní protizánětlivé léky

Současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků, včetně kyseliny acetylsalicylové, může účinek furosemidu snížit. U dehydratovaných nebo hypovolemických pacientů mohou nesteroidní protizánětlivé léky způsobit akutní selhání ledvin. Furosemid může při současné aplikaci potencovat toxicitu salicylátů.

#### Fenytoin

Při souběžném podání fenytoinu může dojít k zeslabení účinku furosemidu.

#### Kortikosteroidy/karbenoxolon/laxativa/lékořice

Užití kortikosteroidů, karbenoxolonu nebo velkého množství lékořice a dlouhodobé užívání laxativ může zvýšit riziko vzniku hypokalémie.

#### Srdeční glykosidy a léky prodlužující QT interval

Některé poruchy elektrolytů (např. hypokalémie, hypomagnezémie) mohou zvýšit toxicitu určitých jiných léků (jako jsou přípravky s obsahem digitalisu a léčiva indukující syndrom prodlužování QT intervalu).

#### Antihypertenziva

Při současném podávání furosemidu s jinými antihypertenzivy, diuretiky nebo látky s potenciálem snižovat krevní tlak je třeba předvídat výraznější pokles krevního tlaku.

#### Probenecid, methotrexát

Probenecid, methotrexát a další látky, které se podobně jako furosemid ve značné míře vylučují tubulární sekrecí ledvinami, mohou účinnost furosemidu snížit. Furosemid může naopak snížit vylučování těchto látek ledvinami. Léčba vysokými dávkami (zejména pokud se furosemid i jiná léčiva podávají ve vysokých dávkách) může vést ke zvýšení sérových koncentrací i ke zvýšení rizika nežádoucích účinků furosemidu nebo současně podávaných léčiv.

#### Antidiabetika/sympatomimetika/theofylin

Účinek antidiabetik a sympatomimetik, které zvyšují krevní tlak (jako adrenalin, noradrenalin), může být snížen. Účinky myorelaxancií nebo theofylinu mohou být zvýšeny.

#### Nefrotoxická léčiva

Může dojít ke zvýšení škodlivého účinku nefrotoxických léků na ledviny.

#### Cefalosporiny

U pacientů současně léčených furosemidem a vysokými dávkami některých cefalosporinů se může objevit porucha funkce ledvin.

#### Cyklosporin A

Současné podávání cyklosporinu A a furosemidu bylo spojeno se zvýšeným rizikem dnové artritidy v důsledku hyperurikémie vyvolané furosemidem a vlivu cyklosporinu na vylučování kyseliny močové ledvinami.

#### Radiokontrastní látky

U pacientů s vysokým rizikem radiokontrastní nefropatie léčených furosemidem byl výskyt zhoršení funkce ledvin po podání radiokontrastní látky vyšší než u vysoce rizikových pacientů, kteří byli před podáním radiokontrastní látky pouze intravenózně hydratováni.

#### Potrava

Způsob, jakým je nebo není ovlivňován furosemid příjmem potravy, a rozsah této interakce závisí na dané lékové formě. Doporučuje se užívat léky k perorálnímu podání na prázdný žaludek.

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

#### Těhotenství

Furosemid přechází placentární bariéru. Během těhotenství má být furosemid podáván pouze, pokud je to absolutně nezbytné. Léčba furosemidem během těhotenství vyžaduje sledování růstu plodu.

#### Kojení

Během kojení musí být vzato v úvahu, že furosemid přechází do mateřského mléka, což může potlačovat tvorbu mléka. Proto je léčba furosemidem u kojících žen kontraindikována (viz bod 4.3) a ženy by neměly kojit, pokud jsou léčeny furosemidem.

#### Fertilita

O účincích furosemidu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech neprokázaly účinek léčby furosemidem na fertilitu (viz bod 5.3).

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

Některé nežádoucí účinky (např. výrazné a nežádoucí snížení krevního tlaku) mohou ovlivnit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a v důsledku toho představují riziko v situacích, kde je třeba zvýšené ostražitosti (např. řízení motorových vozidel a obsluha strojů).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence jsou odvozeny z údajů z literatury odkazující na studie, ve kterých byl furosemid použit celkem u 1 387 pacientů při jakékoli dávce a v jakékoli indikaci. V případech, kdy byla kategorie frekvence pro stejný nepříznivý účinek odlišná, byla vybrána kategorie s nejvyšší frekvencí.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

<i>Časté:</i>	hemokoncentrace
<i>Méně časté:</i>	trombocytopenie
<i>Vzácné:</i>	eozinofilie, leukopenie
<i>Velmi vzácné:</i>	hemolytická anémie, aplastická anémie, agranulocytóza

#### Poruchy imunitního systému

<i>Vzácné:</i>	závažné anafylaktické a anafylaktoidní reakce jako anafylaktický šok
<i>Není známo:</i>	exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses

#### Poruchy metabolismu a výživy (viz bod 4.4)

<i>Velmi časté:</i>	elektrolytové nerovnováhy (včetně symptomatických), dehydratace a hypovolemie (zejména u starších pacientů), zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů v séru
<i>Časté:</i>	hyponatremie, hypochloremie, hypokalemie, zvýšená hladina cholesterolu v séru, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi a záchvaty dny, zvýšený objem moči
<i>Méně časté:</i>	porušená glukózová tolerance, latentní diabetes mellitus se může stát manifestním (viz bod 4.4)
<i>Není známo:</i>	hypokalcemie, hypomagnezemie, zvýšená hladina močoviny v krvi, metabolická alkalóza, pseudo-Bartterův syndrom (v souvislosti se zneužíváním a/nebo dlouhodobým užíváním furosemidu)

#### Poruchy nervového systému

<i>Časté:</i>	hepatální encefalopatie u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3)
<i>Vzácné:</i>	parestezie
<i>Není známo:</i>	závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobené symptomatickou hypotenzí či jinými příčinami), bolest hlavy

#### Poruchy ucha a labyrintu

*Méně časté:* poruchy sluchu (většinou vratné), zejména u pacientů s renální insuficiencí nebo hypoproteinemií (např. u nefrotického syndromu)  
*Vzácné:* hluchota (někdy nevratná), tinitus

#### Cévní poruchy

*Vzácné:* vaskulitida  
*Není známo:* trombóza

#### Gastrointestinální poruchy

*Méně časté:* nauzea  
*Vzácné:* zvracení, průjem  
*Velmi vzácné:* akutní pankreatitida

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* cholestáza, zvýšené hladiny transamináz

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Méně časté:* pruritus, kopřivka, vyrážka, bulózní exantém, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativní dermatitida, purpura, fotosenzitivita  
*Není známo:* Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), lichenoidní reakce

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Není známo:* byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, často v souvislosti se závažnou hypokalemií (viz bod 4.3)

#### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* tubulointersticiální nefritida  
*Není známo:* zvýšená hladina sodíku v moči, zvýšená hladina chloridů v moči, retence moči (u pacientů s parciální obstrukcí močového ústrojí (viz bod 4.4)), nefrokalcinóza a/nebo nefrolitiáza u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4), renální selhání (viz bod 4.5)

#### Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

*Není známo:* zvýšené riziko otevřeného *ductus arteriosus* u předčasně narozených dětí léčených furosemidem v prvních týdnech života

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Vzácné:* horečka

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

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování závisí na rozsahu deplece vody a elektrolytů (např. hypovolemie, dehydratace, hemokoncentrace, srdeční arytmie včetně AV bloku a ventrikulární

fibrilace). Mezi příznaky patří: závažná hypotenze (a progresse do šoku), akutní selhání ledvin, trombóza, delirantní stavy, flacidní paralýza, apatie a zmatenost.

### Léčba

Specifické antidotum pro furosemid není známo. Pokud došlo k perorálnímu podání v nedávné době, doporučuje se zahájit opatření omezující rozsáhlejší systémovou absorpci účinné látky jako výplach žaludku nebo jiná opatření snižující absorpci (např. užití aktivního uhlí).

Změny v klinicky relevantní rovnováze hydro-elektrolytů musí být opraveny. Ve spojení s prevencí a léčbou závažných komplikací vyplývajících z těchto nerovnováh a jiných účinků může toto nezbytná nápravná opatření vyžadovat intenzivní všeobecné a specifické lékařské monitorování i terapeutická opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Furosemid Medreg je silné krátkodobě působící kličkové diuretikum s rychlým nástupem účinku, jehož účinnou látkou je furosemid. Z farmakologického hlediska furosemid inhibuje ko-transportní systém (reabsorpci) elektrolytů  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $2\text{Cl}^-$ , který se nachází na úrovni luminální buněčné membrány vzestupné části Henleovy kličky: v důsledku toho účinnost saluretického působení furosemidu závisí na tom, zda se lék dostane do tubulárního lumenu prostřednictvím aniontového transportního mechanismu. Diuretický účinek je výsledkem inhibice reabsorpce chloridu sodného v tomto segmentu Henleovy kličky. Proto frakční vylučování sodíku může tvořit až 35 % sodíku vylučovaného glomerulární filtrací. Zvýšené vylučování sodíku vede sekundárně ke zvýšenému vylučování moči a zvýšené sekreci draslíku v distálním tubulu. Zvyšuje se také vylučování iontů vápníku a hořčíku.

Furosemid přerušuje mechanismus tubuloglomerulární zpětné vazby v macula densa, takže není oslabena účinnost saluretik. Furosemid vede ke stimulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron v závislosti na dávce.

V případě srdeční insuficience vede furosemid k akutnímu snížení srdečního předpětí (rozšířením kapacitních cév). Zdá se, že tento časný vaskulární účinek je zprostředkován prostaglandiny a vyžaduje dostatečnou funkci ledvin s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a intaktní syntézu prostaglandinů. Furosemid navíc díky svému natriuretickému účinku snižuje vaskulární reaktivitu na katecholaminy, která je u pacientů s hypertenzí zvýšena.

Furosemid má antihypertenzní účinky díky zvýšenému vylučování sodíku, snížení objemu krve a reakci hladkého svalstva cév na stimulaci vazokonstrikce.

#### Farmakodynamické účinky

Diuretický účinek furosemidu je prokázán do 15 minut po intravenózním podání dávky a do 1 hodiny po perorálním podání dávky.

U zdravých subjektů, kterým byl podáván furosemid (dávky mezi 10 mg a 100 mg), bylo prokázáno na dávce závislé zvýšení diurézy a natriurézy. Doba působení u zdravých subjektů po intravenózním podání 20 mg dávky furosemidu je přibližně 3 hodiny a po podání perorální dávky 40 mg je 3 až 6 hodin.

U nemocných jedinců se vztah mezi tubulárními koncentracemi (volného) furosemidu v jeho nevázané formě (odhaduje se pomocí rychlosti vylučování furosemidu močí) a jeho natriuretickým účinkem



odráží v sigmoidním grafu s minimální rychlostí účinného vylučování furosemidu přibližně 10 mikrogramů za minutu. V důsledku toho je kontinuální infuze furosemidu účinnější než opakované bolusové injekce. Navíc k tomu nad určitou dávku podanou v bolusu se účinek léčiva významně nezvyšuje. Účinek furosemidu je snížen v případě snížené tubulární sekrece nebo intratubulární vazby léčiva na albumin.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Furosemid se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu a  $t_{\max}$  je 1 až 1,5 hodiny. Absorpce léčiva podléhá široké intra a intervariabilitě.

Biologická dostupnost furosemidu u zdravých dobrovolníků je přibližně 50 % až 70 % u tablet. V případě nemocných jedinců je biologická dostupnost léku ovlivněna několika faktory, včetně souběžných onemocnění, které mohou snížit absorpci o 30 % (například u nefrotického syndromu). Absorpce furosemidu může být ovlivněna příjmem potravy a rozsah tohoto účinku závisí na příslušné farmaceutické formulaci.

### Distribuce

Distribuční objem furosemidu je 0,1 až 1,2 litru na kg tělesné hmotnosti. Distribuční objem může být vyšší v závislosti na typu souběžného onemocnění.

Vazba na plazmatické proteiny (převážně na albumin) je vyšší než 98 %.

### Biotransformace a eliminace

Furosemid je vylučován většinou v nekonjugované formě, hlavně sekrecí na úrovni proximálního tubulu. Glukuronový metabolit furosemidu představuje 10 % až 20 % látek v moči. Zbývající dávka se vylučuje stolicí, pravděpodobně po sekreci žlučí.

Furosemid se vylučuje do mateřského mléka. Furosemid prochází placentární bariérou a pomalu se přenáší na plod. Furosemid dosahuje stejné koncentrace u matky a plodu nebo novorozence.

### Zvláštní populace

#### *Renální nedostatečnost*

V případě selhání ledvin je eliminace furosemidu pomalejší a jeho poločas je prodloužen, terminální poločas může u pacientů se závažným selháním ledvin dosáhnout 24 hodin.

V případě nefrotického syndromu vede nižší koncentrace plazmatických proteinů k vyšším koncentracím nekonjugovaného (volného) furosemidu. Na druhou stranu je účinnost furosemidu u těchto pacientů snížena v důsledku vazby na intratubulární albumin a snížené tubulární sekrece.

Furosemid je špatně dialyzovatelný u pacientů podstupujících hemodialýzu, peritoneální dialýzu nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu.

#### *Jaterní nedostatečnost*

V případě selhání jater se poločas furosemidu zvyšuje o 30 % až 90 %, a to hlavně z důvodu vyššího distribučního objemu. Navíc v této skupině pacientů existuje široká variabilita farmakokinetických parametrů.

#### *Městnavé srdeční selhání, závažná hypertenze, starší lidé*

Eliminace furosemidu je pomalejší v důsledku snížené funkce ledvin u pacientů s městnavým srdečním selháním, závažnou hypertenzí nebo u starších osob.

#### *Předčasně narozené děti a novorozenci*

V závislosti na zralosti ledvin může být eliminace furosemidu pomalejší. Metabolismus léčiva je snížen také u dětí s nedostatečnou schopností glukoronidace. Terminální poločas je u dětí starších než 33 týdnů po početí méně než 12 hodin. U dětí ve věku 2 měsíce a více je terminální clearance stejná jako u dospělých.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Akutní toxicita

Studie provedené při perorálním a intravenózním podání furosemidu u několika druhů hlodavců a psů odhalily nízkou akutní toxicitu.

Perorální LD<sub>50</sub> je mezi 1 050 a 4 600 mg/kg tělesné hmotnosti u myší a potkanů a 243 mg/kg tělesné hmotnosti u morčat.

U psů je orální LD<sub>50</sub> přibližně 2 000 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž LD<sub>50</sub> i.v. je vyšší než 400 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Chronická toxicita

Podávání furosemidu po dobu 6 a 12 měsíců potkanům a psům ukázalo změny ledvin (včetně fokální fibrózy a kalcifikace) ve skupinách s vyšší dávkou (10 až 20násobek terapeutické dávky u lidí).

#### Ototoxicita

Furosemid může interferovat s transportními procesy ve vaskulárním pásmu vnitřního ucha, což může vést k poruchám sluchu - obvykle reverzibilní.

#### Kancerogenita

Furosemid v koncentraci přibližně 200 mg/kg tělesné hmotnosti (14 000 ppm) denně byl podáván potkanům a myším samicím po dobu 2 let souběžně s jejich stravou. Zvýšený výskyt adenokarcinomu prsu byla zjištěna u myší, ale ne u potkanů. Tato dávka je podstatně vyšší než terapeutická dávka podávaná lidským pacientům. Dále byly tyto tumory morfologicky identické se spontánně se vyskytujícími tumory pozorovanými u 2 % až 8 % kontrolních zvířat.

Kromě toho je nepravděpodobné, že by tento výskyt nádorů byl relevantní pro léčbu člověka. Ve skutečnosti neexistují žádné důkazy o zvýšeném výskytu adenokarcinomu prsu u lidí po použití furosemidu. Na základě epidemiologických studií není možné klasifikovat furosemid z hlediska karcinogenity u lidí.

Ve studii kancerogenity byly potkanům podávány denní dávky furosemidu řádově 15 a 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Samci potkanů v kategorii dávek 15 mg/kg, ale nikoli v kategorii dávek 30 mg/kg, vykazovali marginální nárůst neobvyklých nádorů. Tyto události byly považovány za vzácné.

Karcinogeneze močového měchýře vyvolaná nitrosaminem u potkanů neprokázala žádný důkaz, který by naznačoval, že furosemid byl faktorem podporujícím karcinogenezi.

#### Mutagenita

Pozitivní i negativní výsledky byly získány v *in vitro* testech prováděných na bakteriálních a savcích buňkách. Indukce genetických a chromozomálních mutací však byla pozorována pouze tehdy, když furosemid dosáhl cytotoxických koncentrací.

#### Reprodukční toxicita

Furosemid neměl negativní dopad na plodnost u samců a samic potkanů při denních dávkách 90 mg/kg tělesné hmotnosti, ani u samců a samic myší při denních dávkách 200 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných perorálně.

U různých druhů savců, včetně myší, potkanů, koček, králíků a psů, nebyly po léčbě furosemidem žádné embryotoxické ani teratogenní účinky.

Zpožděné zrání ledvin - snížení počtu diferencovaných glomerulů - bylo popsáno u potomků potkanů léčených 75 mg furosemidu na kg tělesné hmotnosti během 7. až 11. a 14. až 18. dne březosti.

Furosemid prochází placentární bariérou a dosahuje 100% koncentrací mateřského séra v pupeční šňůře. Dosud nebyly u lidí zjištěny žádné malformace, které by mohly souviset s expozicí furosemidu. Nebylo však získáno dostatek zkušeností, aby bylo možné jednoznačně posoudit možné škodlivé účinky na embryo/plod. Produkce moči plodu může být stimulována nitroděložně.

Po léčbě předčasně narozených dětí furosemidem se vyskytly případy urolitiázy a nefrokalcinózy.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky furosemidu u dětí užívaného spolu s mateřským mlékem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

50/408/19-C

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

Datum první registrace: 16. 2. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 4. 2024