Sp. zn. sukls174524/2024

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg furosemidu.
Jedna ampulka se 2 ml roztoku obsahuje 20 mg furosemidu.
Jedna ampulka se 4 ml roztoku obsahuje 40 mg furosemidu.
Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 50 mg furosemidu.
Jedna ampulka s 25 ml roztoku obsahuje 250 mg furosemidu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík.
Jeden ml roztoku obsahuje 3,686 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).
Čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok, bez viditelných částic.
pH mezi 8,0 a 9,3
Osmolalita 260-310 mosmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok je indikován v následujících případech, pokud není perorálním podáním furosemidu dosaženo adekvátní diurézy nebo pokud perorální podání není možné:
– edém a/nebo ascites vyvolaný onemocněním srdce nebo jater;
– edém vyvolaný onemocněním ledvin;
– plicní edém (např. při akutním srdečním selhání);
– hypertenzní krize (jako doplněk k dalším terapeutickým opatřením).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování má být stanoveno individuálně, zejména v závislosti na úspěšnosti léčby. Vždy má být použita nejnižší dávka, při které je dosaženo požadovaného účinku.

Dávkování

*Dospělí*

*Edém a/nebo ascites vyvolaný onemocněním srdce nebo jater*
Počáteční dávka 2-4 ml (odpovídající 20-40 mg furosemidu) intravenózně. U edémů, které se obtížně mobilizují, lze tuto dávku ve vhodných intervalech opakovat až do nástupu diurézy.

*Edém vyvolaný onemocněním ledvin*
Počáteční dávka 2-4 ml (odpovídající 20-40 mg furosemidu) intravenózně. U edémů, které se obtížně mobilizují, lze tuto dávku ve vhodných intervalech opakovat až do nástupu diurézy.
U nefrotického syndromu musí být dávkování stanoveno s opatrností kvůli riziku vyššího výskytu nežádoucích účinků.

*Plicní edém (např. při akutním srdečním selhání)*
Použití společně s dalšími terapeutickými opatřeními. Počáteční dávka 2-4 ml (odpovídající 20-40 mg furosemidu) intravenózně.
Pokud stále nedochází ke zvýšení diurézy, opakuje se po 30-60 minutách, v případě potřeby při dvojnásobné dávce.

*Hypertenzní krize*
Dávka je 2-4 ml (odpovídající 20-40 mg furosemidu) jako doplněk k dalším terapeutickým opatřením.

Maximální denní dávka furosemidu u dospělých nesmí překročit 1500 mg.

*Pediatrická populace*
Kojencům a dětem do 15 let má být furosemid parenterálně podáván pouze výjimečně v život ohrožujících situacích. Průměrná denní dávka je 0,5 mg furosemidu/kg tělesné hmotnosti. Výjimečně lze injekčně podat až 1 mg furosemidu/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

*Starší pacienti*
Doporučená počáteční dávka je 20 mg denně pravidelně zvyšovaná až do dosažení požadované odpovědi.

*Porucha funkce ledvin*
U pacientů s pokročilým selháním ledvin (sérový kreatinin > 442 mikromol/l [> 5 mg/dl]) nemá rychlost injekce/infuze překročit 0,25 ml roztoku za minutu (odpovídá 2,5 mg furosemidu za minutu).

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární.

Zpravidla je Furosemide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok podáván intravenózně. Ve výjimečných případech, kdy není možné perorální ani intravenózní podání, lze Furosemide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok podávat intramuskulárně, ale nikoli v akutních situacích (např. při plicním edému) a ve vyšších dávkách.

Parenterální podání furosemidu je indikováno pouze v případech, kdy perorální podání není proveditelné nebo účinné (např. u pacientů se špatnou intestinální absorpcí) nebo pokud je vyžadován rychlý účinek.
K dosažení optimální účinnosti a potlačení kontraregulačních mechanismů se obvykle oproti podání opakovaných injekcí upřednostňuje podání furosemidu kontinuální infuzí.
Parenterální použití furosemidu má být změněno na perorální podání, jakmile to léčba umožní.

Při intravenózním podání má být furosemid podáván pomalu. Nesmí být překročena rychlost podání 0,4 ml injekčního roztoku (odpovídající 4 mg furosemidu) za minutu.
V případech, kdy je nutné dávku zvýšit na 25 ml (odpovídá 250 mg furosemidu), je třeba tuto dávku podat injekční pumpou. V případě potřeby lze roztok naředit (viz bod 6.6).

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok nesmí být podáván smísený s jinými léčivými přípravky v jedné injekční stříkačce.

Je třeba dbát na to, aby pH použitého roztoku bylo ve slabě alkalickém až neutrálním rozmezí (pH ne nižší než 7). Nesmí se používat kyselé roztoky, protože se účinná látka může vysrážet.

Doba trvání léčby

Doba trvání léčby závisí na povaze a závažnosti onemocnění.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na furosemid, sulfonamidy (možnost zkřížené hypersenzitivity na furosemid) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Renální selhání s anurií neodpovídající na léčbu furosemidem.
- Renální selhání jakožto následek otravy nefrotoxickými nebo hepatotoxickými látkami.
- Renální selhání spojené s jaterním kómatem.
- Kóma nebo jaterní prekóma spojené s jaterní encefalopatií.
- Těžká hypokalemie (viz bod 4.8).
- Těžká hyponatremie.
- Hypovolemie nebo dehydratace.
- Kojení.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obzvlášť pečlivé sledování je vyžadováno v následujících případech:
- hypotenze;
- manifestní nebo latentní diabetes mellitus (je nutná pravidelná kontrola glykemie);
- dna (pravidelné kontroly hladiny kyseliny močové v séru);
- obstrukce odtoku moči (např. hypertrofie prostaty, hydronefróza, stenóza ureteru);
- hypoproteinemie, např. při nefrotickém syndromu (pečlivá titrace dávky);
- hepatorenální syndrom (rychle postupující selhání ledvin v kombinaci se závažným onemocněním jater, např. jaterní cirhózou);
- pacienti se zvýšeným rizikem výrazného poklesu krevního tlaku, např. pacienti s cerebrovaskulární ischemií nebo ischemickou chorobou srdce;
- nedonošení kojenci (riziko rozvoje nefrokalcinózy/nefrolitiázy; monitorování funkce ledvin, ultrasonografie ledvin).

U nedonošených kojenců se syndromem respirační tísně může diuretická léčba furosemidem v prvních týdnech života zvýšit riziko přetrvávání ductus arteriosus.

U pacientů léčených furosemidem může dojít k symptomatické hypotenzi se závratěmi, mdlobami nebo ztrátou vědomí. To platí zejména pro starší pacienty, pacienty současně užívající jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit hypotenzi, a pacienty s jinými onemocněními spojenými s rizikem hypotenze.

U pacientů s poruchami močení (např. s hypertrofií prostaty) může být furosemid použit pouze tehdy, je-li zajištěn volný odtok moči, protože jakákoli náhlá diuréza může vést k retenci moči s nadměrnou distenzí močového měchýře.

Furosemid vede ke zvýšenému vylučování sodíku a chloridů, a následně vody. Rovněž se zvyšuje vylučování dalších elektrolytů (zejména draslíku, vápníku a hořčíku). Protože během léčby furosemidem jsou v důsledku zvýšené exkrece elektrolytů často pozorovány poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů, je indikováno pravidelné sledování sérových elektrolytů.
Zejména při dlouhodobé léčbě přípravkem Furosemide Kalceks je třeba pravidelně sledovat hladiny sérových elektrolytů (zejména draslík, sodík, vápník), bikarbonátu, kreatininu, močoviny a kyseliny močové, a rovněž hladinu cukru v krvi.
Zvláště pečlivé sledování je vyžadováno u pacientů s vysokým rizikem rozvoje poruchy elektrolytové rovnováhy nebo v případě další významné ztráty tekutin (např. z důvodu zvracení, průjmu nebo intenzivního pocení). Hypovolemie nebo dehydratace, stejně jako výrazné poruchy elektrolytové nebo acidobazické rovnováhy, musí být upraveny. To může vyžadovat dočasné přerušení léčby furosemidem.

Možný vývoj poruch elektrolytové rovnováhy je ovlivněn základními chorobami (např. jaterní cirhóza, srdeční selhání), souběžnou léčbou (viz bod 4.5) a dietními opatřeními.

Úbytek tělesné hmotnosti vyvolaný zvýšeným vylučováním moči nemá přesáhnout 1 kg/den, bez ohledu na stupeň vylučování moči.

Souběžná léčba s risperidonem:
V placebem kontrolovaných studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla zjištěna vyšší incidence mortality u pacientů léčených současně furosemidem a risperidonem (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 pouze furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67-90 let). Souběžné použití risperidonu s jinými diuretiky (především s malými dávkami thiazidových diuretik) nebylo spojeno s obdobnými výsledky.
Nebyly identifikovány žádné patofyziologické mechanismy, které by toto zjištění vysvětlovaly, ani konzistentní výklad příčin úmrtí. Nicméně před rozhodnutím o použití této kombinace je nutná opatrnost a zvážení jejich rizik a přínosů. Bez ohledu na léčbu byla hlavním rizikovým faktorem mortality dehydratace, které je proto u starších pacientů s demencí třeba zabránit (viz bod 4.3).

Existuje riziko exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje 3,686 mg sodíku v 1 ml roztoku, což odpovídá 0,18 % doporučeného maximální denní příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

Glukokortikoidy, karbenoxolon, laxativa a lékořice
Současné používání furosemidu a glukokortikoidů, karbenoxolonu nebo laxativ může vést ke zvýšeným ztrátám draslíku s rizikem rozvoje hypokalemie. V tomto ohledu působí velká množství lékořice stejně jako karbenoxolon.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) a vysoké dávky salicylátů
NSAID (např. indometacin a kyselina acetylsalicylová) mohou zeslabit účinek furosemidu. U pacientů s rozvojem hypovolemie během léčby furosemidem nebo u dehydratovaných pacientů může současné podávání NSAID vyvolat akutní selhání ledvin.
Toxicita vysokých dávek salicylátů může být zesílena současným užíváním furosemidu.

Léčivé přípravky, které podstupují významnou renální tubulární sekreci
Probenecid, methotrexát a další léčivé přípravky, které podobně jako furosemid podstupují významnou renální tubulární sekreci, mohou účinnost furosemidu snížit.
Naopak, furosemid může snížit eliminaci probenecidu, methotrexátu ledvinami. Při léčbě vysokými dávkami (zejména v případě vysoké dávky furosemidu i druhého léčivého přípravku) to může vést ke zvýšení sérových hladin a ke zvýšení rizika nežádoucích účinků furosemidu nebo současně podávaných léčiv.

Fenytoin
Při současném podávání fenytoinu bylo pozorováno zeslabení účinků furosemidu.

Srdeční glykosidy a léčivé přípravky, které mohou způsobit prodloužení intervalu QT
Při současné léčbě srdečními glykosidy je třeba mít na paměti, že pokud během léčby furosemidem dojde k rozvoji hypokalemie a/nebo hypomagnesemie, citlivost myokardu na srdeční glykosidy se zvýší.
V případě současného užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit syndrom dlouhého intervalu QT (např. terfenadin, některá antiarytmika třídy I a III), a výskytu poruchy elektrolytové rovnováhy, existuje větší riziko ventrikulárních arytmií (včetně torsade de pointes).

Nefrotické léčivé přípravky

Furosemid může zesílit škodlivé účinky nefrotických léčivých přípravků (např. antibiotik jako jsou aminoglysidy, cefalosporiny, polymyxiny).
U pacientů léčených současně furosemidem a vysokými dávkami některých cefalosporinů se může zhoršit funkce ledvin.
Pokud se během léčby cisplatinou použitím furosemidu usiluje o nucenou diurézu, může být furosemid podáván pouze v nízkých dávkách (např. 40 mg u pacientů s normální funkcí ledvin) a je-li bilance tekutin pozitivní. Jinak může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cisplatiny.

Ototoxické léčivé přípravky
Ototoxicita aminoglykosidů (např. kanamycinu, gentamicinu, tobramycinu) a dalších ototoxických léčivých přípravků může být při současném podávání furosemidu zvýšena. Jakékoli poruchy sluchu, které se vyskytnou, mohou být nevratné. Je proto třeba se současnému užívání výše uvedených léčivých přípravků vyhnout.
Při současném užívání cisplatiny a furosemidu je třeba vzít v úvahu možnost poškození sluchu.

Lithium
Současné podávání furosemidu a lithia vede k zesílení kardio- a neurotoxických účinků lithia v důsledku jeho sníženého vylučování. U pacientů užívajících tuto kombinaci se proto doporučuje pečlivé sledování hladiny lithia v plazmě.

Jiná antihypertenziva
Pokud se současně s furosemidem podávají jiná antihypertenziva, diuretika nebo léky s hypotenzním potenciálem, lze očekávat relativně prudký pokles krevního tlaku.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo antagonisté receptorů angiotensinu II
Byly sledovány závažné hypotenzní epizody nebo dokonce šok a zhoršení funkce ledvin (v jednotlivých případech akutní selhání ledvin), zvláště když byl poprvé nebo poprvé ve vyšší dávce podán ACE inhibitor nebo antagonista receptorů angiotensinu II. Pokud je to možné, má být léčba furosemidem dočasně přerušena nebo má být jeho dávka snížena minimálně po dobu 3 dnů před zahájením léčby ACE inhibitorem nebo antagonistou receptorů angiotensinu II nebo před zvýšením jejich dávky.

Theofylin a myorelanxacia typu kurare
Účinek theofylinu nebo myorelaxancií typu kurare může být furosemidem zesílen.

Antidiabetika
Při současném podávání furosemidu může být účinek antidiabetik zeslaben.

Sympatomimetika
Účinek hypertenzních sympatomimetik (např. epinefrin, norepinefrin) může být při současném používání furosemidu zeslaben.

Risperidon
U pacientů léčených risperidonem je nutná opatrnost a před rozhodnutím o léčbě je třeba zvážit rizika a přínosy této kombinace nebo zvážit současnou léčby s furosemidem nebo jinými silnými diuretiky (viz bod 4.4 týkající se zvýšené úmrtnosti u starších pacientů s demencí současně užívajících risperidon).

Levothyroxin
Vysoké dávky furosemidu mohou inhibovat vazbu hormonů štítné žlázy na transportní proteiny. To může mít za následek počáteční přechodné zvýšení volných hormonů štítné žlázy, následované snížením celkových hladin hormonů štítné žlázy. Hladiny hormonů štítné žlázy mají být sledovány.

Další interakce
Současné užívání cyklosporinu A a furosemidu je spojeno se zvýšeným rizikem dnavé artritidy v důsledku hyperurikémie způsobené furosemidem a zhoršené exkrece kyseliny močové ledvinami způsobené cyklosporinem.

U pacientů s vysokým rizikem poškození ledvin v důsledku radiokontrastního média došlo ke zhoršení funkce ledvin častěji při léčbě furosemidem po radiokontrastním vyšetření než u rizikových pacientů, kteří před kontrastním vyšetřením dostávali pouze nitrožilní hydrataci.

V ojedinělých případech se po intravenózním podání furosemidu mohou do 24 hodin po podání chloralhydrátu objevit pocity horka, pocení, neklid, nauzea, hypertenze a tachykardie. Je proto třeba se vyvarovat současného užívání furosemidu a chloralhydrátu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Furosemid má být v těhotenství používán pouze krátkodobě a po zvlášť pečlivém přezkoumání indikace jeho použití, protože furosemid prochází placentární bariérou.
V těhotenství nejsou diuretika vhodná pro běžnou léčbu hypertenze a otoků, protože zhoršují placentární prokrvení a tím i nitroděložní růst.

Pokud je nutné furosemid podávat těhotným ženám se srdečním selháváním nebo poškozením ledvin, musí být pečlivě sledovány elektrolyty, hematokrit i růst plodu. U furosemidu bylo diskutováno vytěsnění bilirubinu z jeho vazby na albumin, a tím i zvýšení rizika vzniku jádrového ikteru při hyperbilirubinemii.

Furosemid prochází placentou a v pupečníkové krvi dosahuje 100 % sérových hladin matky.
U člověka dosud nebyly hlášeny žádné malformace, které by mohly souviset s expozicí furosemidu. Existují však pouze omezené zkušenosti, aby mohly být přesvědčivě vyhodnoceny jakékoli potenciální škodlivé účinky na embryo/plod. *In utero* může být indukována produkce moči plodu. Při léčbě předčasně narozených dětí furosemidem byl pozorován výskyt urolitiázy.

Kojení
Furosemid přechází do lidského mateřského mléka a inhibuje laktaci. Proto ženy, pokud kojí, nesmí být furosemidem léčeny. Je-li to potřeba, musí se kojení přerušit (viz bod 4.3).

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné údaje.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I při správném použití může tento léčivý přípravek ovlivňovat schopnost reakce do takové míry, že může být schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo vykonávat nebezpečné úkony snížena. To platí zejména na začátku léčby, při zvyšování dávky nebo při změně léčivých přípravků a v souvislosti s alkoholem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

K vyjádření frekvence nežádoucích reakcí jsou použity následující kategorie:
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)

Hodnocení frekvence nežádoucích účinků je založeno na údajích z literatury a týká se studií, ve kterých bylo celkem 1387 pacientů léčených různými dávkami furosemidu v různých indikacích.

Poruchy krve a lymfatického systému
*Časté:* hemokoncentrace (je-li diuréza nadměrná).

*Méně časté:* trombocytopenie.
*Vzácné:* eozinofilie, leukopenie.
*Velmi vzácné:* hemolytická anemie, aplastická anemie, agranulocytóza.
Známky agranulocytózy mohou zahrnovat horečku se zimnicí, slizniční změny a bolest v krku.

Poruchy imunitního systému
*Méně časté:* alergické mukokutánní reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně).
*Vzácné:* závažné anafylaktické a anafylaktoidní reakce, jako anafylaktický šok (léčba viz bod 4.9). Počáteční známky šoku zahrnují kožní reakce, jako jsou návaly horka nebo urtikarie, neklid, bolest hlavy, pocení, nauzea, cyanóza.
*Není známo:* exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Poruchy metabolismu a výživy (viz bod 4.4)
*Velmi časté:* poruchy elektrolytové rovnováhy (včetně symptomatických), dehydratace a hypovolemie (zejména u starších pacientů), zvýšení hladiny triglyceridů v krvi.
*Časté:* hyponatremie a hypochloremie (zejména při omezeném příjmu chloridu sodného), hypokalemie (zejména při současném snížení příjmu draslíku a/nebo zvýšených ztrátách draslíku, např. v důsledku zvracení nebo chronického průjmu), zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi a záchvaty dny.
Často pozorovanými příznaky hyponatremie jsou apatie, křeče v lýtkách, anorexie, astenie, ospalost, zvracení a stav zmatenosti.
Hypokalemie se může projevit ve formě příznaků neuromuskulárních (svalová slabost, parestezie, paréza), střevních (zvracení, zácpa, meteorismus), renálních (polyurie, polydipsie) a srdečních (poruchy tvorby a vedení impulsů). Velké ztráty draslíku mohou vyvolat paralytický ileus nebo poruchu vědomí a dokonce kóma.
*Méně časté:* snížená tolerance glukózy a hyperglykemie. U pacientů s manifestním diabetes mellitus to může vést ke zhoršení metabolického stavu. Může se projevit latentní diabetes mellitus (viz bod 4.4).
*Není známo:* hypokalcemie, hypomagnezemie, metabolická acidóza, pseudo-Batterův syndrom (spojený s nesprávným a/nebo dlouhodobým používáním furosemidu).
Hypokalcemie může vzácně vyvolat tetanii.
V důsledku hypomagnezemie byly vzácně pozorovány tetanie nebo výskyt srdečních arytmií.

Poruchy nervového systému
*Časté:* jaterní encefalopatie u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3).
*Vzácné:* parestezie.
*Není známo:* závratě, mdloby a ztráta vědomí, bolest hlavy.

Poruchy ucha a labyrintu
*Méně časté:* poruchy sluchu, většinou reverzibilní, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo hypoproteinemií (např. v případě nefritického syndromu) a/nebo pokud jsou intravenózní injekce příliš rychlé. Hluchota (někdy nevratná).
*Vzácné:* tinnitus.

Cévní poruchy
*Velmi časté (s intravenózními infuzemi):* hypotenze včetně ortostatického syndromu (viz bod 4.4).
*Vzácné:* vaskulitida.
*Není známo:* trombóza (zejména u starších pacientů).
Pokud je diuréza nadměrná, mohou se vyskytnout oběhové problémy (včetně oběhového kolapsu), zejména u starších pacientů a dětí, které se projevují bolestmi hlavy, závratěmi, zrakovými poruchami, suchem v ústech a žízní, hypotenzí a ortostatickou dysregulací.

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

Poruchy jater a žlučových cest
*Velmi vzácné:* intrahepatální cholestáza, zvýšení hladin jaterních transamináz.

Poruchy kůže a podkožní tkáně
*Méně časté:* pruritus, urtikarie, vyrážka, bulózní dermatitida, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativní dermatitida, purpura, fotosenzitivita.
*Není známo:* Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), lichenoidní reakce.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
*Není známo:* byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, často v souvislosti s těžkou hypokalemií (viz bod 4.3).

Poruchy ledvin a močových cest
*Velmi časté:* zvýšení hladiny kreatininu v krvi.
*Časté:* zvětšený objem moči.
*Vzácné:* tubulointersticiální nefritida.
*Není známo:* zvýšení hladiny sodíku v moči, zvýšení hladiny chloridů v moči, zvýšení hladiny močoviny v krvi, příznaky močové obstrukce (např. u pacientů s hypertrofií prostaty, hydronefrózou, stenózou ureteru) a dokonce i retence moči se sekundárními komplikacemi (viz bod 4.4), nefrokalcinóza a/nebo nefrolitiáza u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4), selhání ledvin (viz bod 4.5).

Vrozené, familiární a genetické vady
*Není známo:* zvýšené riziko vzniku ductus arteriosus, pokud jsou předčasně narozené děti v prvních týdnech života léčeny furosemidem.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
*Vzácné:* horečka.
*Není známo:* lokální reakce po intramuskulární injekci, jako např. bolest.

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

*a) Symptomy předávkování*
Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování závisí na rozsahu ztráty tekutin a elektrolytů. Předávkování může vést k hypotenzi, ortostatické dysregulaci, poruchám rovnováhy elektrolytů (hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii) nebo alkalóze. V závažnějších případech ztráty tekutin může dojít k výrazné hypovolemii, dehydrataci, oběhovému kolapsu a hemokoncentraci se sklonem k trombózám. Pokud jsou ztráty tekutin a elektrolytů rychlé, mohou nastat stavy deliria. Ve vzácných případech může dojít k anafylaktickému šoku (příznaky: pocení, nauzea, cyanóza, závažná hypotenze, poruchy vědomí až kóma).

*b) Léčebná opatření v případě předávkování*
V případě předávkování nebo příznaků hypovolemie (hypotenze, ortostatická dysregulace) musí být léčba přípravkem Furosemide Kalceks okamžitě ukončena.

Kromě monitorování životně důležitých parametrů je třeba opakovaně sledovat a podle potřeby korigovat anomálie: rovnováhu tekutin a elektrolytů, acidobazickou rovnováhu, hladiny glukózy a látek běžně vylučovaných močí v krvi.

U pacientů s poruchami močení (např. u pacientů s hypertrofií prostaty) musí být zajištěn volný odtok moči, protože jakákoli náhlá diuréza může vést k retenci moči s nadměrným rozšířením močového měchýře.

*Léčba hypovolemie:* substituce objemu tekutin.

*Léčba hypokalemie:* substituce draslíku.

*Léčba oběhového kolapsu:* protišoková poloha, v případě potřeby protišoková terapie.

*Neodkladná opatření v případě anafylaktického šoku*
Při prvních známkách (např. kožní reakce jako urtikarie nebo zrudnutí, neklid, bolest hlavy, pocení, nauzea, cyanóza):
– Přerušit aplikaci injekce/infuze, udržovat žilní přístup.
– Kromě standardních neodkladných opatření Trendelenburgova poloha, zajištění průchodnosti dýchacích cest, podávání kyslíku.
– V případě potřeby musí být provedena další opatření, včetně opatření intenzivní péče (podání epinefrinu, substituce tekutin, glukokortikoidy atd.).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika s vysokým účinkem, sulfonamidy, samotné
ATC kód: C03CA01

Furosemid je silné, krátkodobě a rychle účinkující kličkové diuretikum. Blokádou iontového nosiče $Na^+/2Cl^-/K^+$ inhibuje reabsorpci těchto iontů ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Frakční exkrece sodíku tedy může dosáhnout až 35 % množství sodíku v glomerulárním filtrátu. V důsledku zvýšené exkrece sodíku dochází ke zvýšenému vylučování moči a zvýšení sekrece $K^+$ v distálních tubulech jako sekundární účinek osmoticky vázané vody. Rovněž se zvyšuje vylučování iontů $Ca^{2+}$ a $Mg^{2+}$. Kromě ztráty uvedených elektrolytů může dojít ke snížení vylučování kyseliny močové a narušení acidobazické rovnováhy s posunem k metabolické alkalóze.

Furosemid přerušuje mechanismus tubuloglomerulární zpětné vazby v macula densa, a proto nedochází k útlumu saluretického účinku.

Furosemid vede k na dávce závislé stimulaci systému renin-angiotensin-aldosteron.

V případě srdečního selhání vede furosemid prostřednictvím dilatace kapacitní venózní cévy k akutnímu snížení srdečního předtížení. Zdá se, že tento časný vaskulární účinek je zprostředkován prostaglandiny a je závislý na adekvátní funkci ledvin s aktivací systému renin-angiotensin-aldosteron a intaktní syntéze prostaglandinů.

Hypotenzní účinek furosemidu je výsledkem zvýšené exkrece chloridu sodného a snížení citlivosti hladkého svalstva cév na vazokonstrikční podněty, jakož i snížení objemu krve.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání furosemidu lze očekávat nástup účinku během 2 až 15 minut.

Vazba furosemidu na plazmatické bílkoviny je přibližně 95 %; u poruchy funkce ledvin může být snížena až o 10 %. Relativní distribuční objem je 0,2 l/kg tělesné hmotnosti (u novorozenců 0,8 l/kg tělesné hmotnosti).

Furosemid se v játrech metabolizuje pouze v malém rozsahu (přibližně z 10 %) a vylučuje se převážně v nezměněné formě. Eliminace probíhá ledvinami (dvě třetiny) a žlučí a stolicí (jedna třetina).
U pacientů s normální funkcí ledvin je eliminační poločas přibližně 1 hodina; v případě terminálního stadia selhání ledvin může být prodloužen až na 24 hodin.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní perorální toxicita byla u všech testovaných druhů nízká. Studie chronické toxicity u potkanů a psů vedly ke změnám v ledvinách (včetně fibrózy a kalcifikace ledvin).

*In vitro* a *in vivo* testy genotoxicity neodhalily žádné klinicky relevantní známky genotoxického potenciálu furosemidu.

Dlouhodobé studie u potkanů a myší neprokázaly žádné známky tumorogenního potenciálu.

Ve studiích reprodukční toxicity po podání vysokých dávek došlo u plodů potkanů ke sníženému výskytu diferencovaných glomerulů a anomálií skeletu lopatek, pažních kostí a žeber (v důsledku hypokalemie), a u plodů myší a králíků také k hydronefróze.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Furosemide Kalceks injekční/infuzní roztok se nesmí mísit s injekčními/infuzními roztoky vykazujícími kyselou nebo slabě kyselou reakci a značnou pufrovací kapacitu v kyselé oblasti. Takové směsi posouvají hodnoty pH na rozmezí kyselin a furosemid, který je špatně rozpustný, se vysráží jako krystalický sediment.

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

Pro podávání tohoto léčivého přípravku nejsou vhodné silikonové hadičky.

### 6.3 Doba použitelnosti

5 let

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

Doba použitelnosti po naředění
Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při 25 °C a při 2 °C až 8 °C, chráněno před světlem.
Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem nebo mrazem.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml, 4 ml, 5 ml nebo 25 ml roztoku naplněného do ampulek z jantarově zbarveného skla třídy I s označením bodu zlomu.
Ampulky jsou označeny barevným kroužkem.
Ampulky jsou uloženy ve vložce. Vložka je uložena v krabičce.

Velikosti balení:
5, 10, 25 nebo 50 ampulek po 2 ml
5, 10, 25 nebo 50 ampulek po 4 ml
5, 10, 25 nebo 50 ampulek po 5 ml
1, 5, 10 nebo 50 ampulek po 25 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Pouze k jednorázovému použití.

Léčivý přípravek má být použit okamžitě po otevření ampulky. Veškerý nepoužitý obsah zlikvidujte.

Před použitím je nutné lék vizuálně zkontrolovat. Léčivý přípravek nemá být použit, pokud jsou viditelné známky poškození (např. částice nebo změna barvy).

Může být ředěn následujícími roztoky:
– injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
– Ringerův roztok;
– Ringerův roztok s natrium-laktátem.

Ukázalo se, že furosemid je kompatibilní s injekčními stříkačkami z polypropylenu (PP) nebo polykarbonátu (PC), hadičkami z polyethylenu (PE) nebo polyvinylchroridu (PVC) a vaky z PE, PVC a ethylvinylacetátu (EVA), pokud jsou naředěny na koncentraci 0,02 až 3 mg/ml s výše uvedenými injekčními roztoky.

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

# 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

# 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

50/463/20-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 6. 2021

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024