

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУРОСЕМІД

(FUROSEMIDE)

Склад:

діюча речовина: furosemide;

1 таблетка містить фуросеміду у перерахуванні на 100 % речовину – 40 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого, майже білого або білого з кремуватим відтінком кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Високоактивні діуретики. Прості препарати сульфамідів. Фуросемід. Код АТХ C03C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фуросемід є петльовим діуретиком швидкої дії. Він чинить відносно сильний та короткочасний діуретичний ефект. Фуросемід блокує котранспортер Na K 2Cl , розташований у базальних мембранах клітин товстого сегмента висхідної частини петлі Генле: ефективність салуретичної дії фуросеміду, таким чином, залежить від того, чи потрапляє лікарський засіб до каналців у місцях просвітів шляхом аніоно-транспортного механізму.

Діуретичний ефект виникає у результаті реабсорбції натрію хлориду у цьому сегменті петлі Генле. Внаслідок цього фракційна екскреція натрію може досягати 35 % гломерулярної фільтрації натрію. Вторинні ефекти збільшеної екскреції натрію полягають у підвищеному виведенні сечі (завдяки осмотично зв'язаній воді) та у збільшеній дистальній каналцевій секреції калію. Також підвищується екскреція іонів кальцію та магнію.

Фуросемід спричиняє дозозалежну стимуляцію системи ренін-ангіотензин-альдостерон. При серцевій недостатності фуросемід призводить до гострого зменшення серцевого перенавантаження (шляхом звуження ємкісних венозних судин). Цей ранній судинний

ефект є простагландинопосередкованим та припускає адекватну функцію нирок з активацією системи ренін-ангіотензин і неушкодженим синтезом простагландинів. Окрім цього, завдяки притаманному йому натрійуретичному ефекту фуросемід знижує реактивність судин щодо до катехоламінів, яка збільшена у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Антигіпертензивна ефективність фуросеміду пояснюється збільшеною екскрецією натрію, зниженим об'ємом крові та зменшеною відповіддю гладких м'язів судин на стимуляцію вазоконстрикторами або судинозвужувальними засобами.

Початок діуретичного ефекту спостерігається протягом 1 години після перорального прийому лікарського засобу.

Дозозалежне збільшення діурезу та натрійурезу спостерігалось у здорових пацієнтів, які отримували фуросемід у дозах 10-100 мг. Тривалість дії у здорових людей становить приблизно 3-6 годин після перорального прийому 40 мг фуросеміду.

Ефект фуросеміду зменшується, якщо спостерігається знижена канальцева секреція або взаємодія лікарського засобу з альбуміном всередині канальців.

Фармакокінетика.

Фуросемід швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальний час абсорбції - від 1 до 1,5 години. Абсорбція лікарського засобу свідчить про значну індивідуальну варіабельність.

Біодоступність фуросеміду у таблетках у здорових добровольців становить приблизно 50-70 %. У пацієнтів на біодоступність лікарського засобу впливають різні фактори, включаючи наявні захворювання, біодоступність може зменшуватися до 30 % (наприклад, при нефротичному синдромі).

У разі вживання їжі одночасно з прийомом фуросеміду можливий вплив на абсорбцію фуросеміду.

Об'єм розподілу фуросеміду становить від 0,1 до 0,2 літра на 1 кг маси тіла. Об'єм розподілу може бути вищим залежно від захворювання.

Фуросемід (більше 98 %) утворює міцні сполуки з протеїнами плазми крові, особливо з альбуміном.

Фуросемід виводиться головним чином у вигляді невидозміненого лікарського засобу шляхом секреції у проксимальний каналець.

Метаболіт фуросеміду - глюкуронід - становить 10-20 % речовин, що містяться у сечі. Залишкова доза виводиться з фекаліями, імовірно шляхом біліарної секреції.

Фуросемід проникає у грудне молоко; проникає крізь плацентарний бар'єр та повільно потрапляє до плода. Фуросемід визначається у плода чи у новонароджених у тих же самих концентраціях, що й у матері.

- *Захворювання нирок.*

При нирковій недостатності виведення фуросеміду уповільнене, а період напіввиведення – подовжений; кінцевий період напіввиведення може тривати до 24 годин у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

При нефротичному синдромі зменшення концентрації білків плазми крові призводить до підвищення концентрацій незв'язаного (вільного) фуросеміду. З іншого боку, ефективність фуросеміду у цих пацієнтів зменшена через зв'язування з інтратубулярним альбуміном та знижену канальцеву секрецію.

Фуросемід погано піддається діалізу у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз, перитонеальний діаліз та хронічний перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах.

- *Печінкова недостатність.*

При печінковій недостатності період напіввиведення фуросеміду збільшується на 30–90 %, головним чином завдяки більшому об'єму розподілу. Слід також відзначити, що у даній групі пацієнтів фармакокінетичні параметри можуть значно відрізнятися.

- *Застійна серцева недостатність, тяжка артеріальна гіпертензія, пацієнти літнього віку.*

Виведення фуросеміду уповільнене через зменшену функцію нирок у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, тяжкою артеріальною гіпертензією та у пацієнтів літнього віку.

- *Недоношені та доношені немовлята.*

Залежно від рівня сформованості нирок виведення фуросеміду може бути уповільненим. Метаболізм лікарського засобу також зменшується, якщо у немовлят порушена здатність до глюкуронізації. Кінцевий період напіввиведення триває менше 12 годин у плода віком від 33 тижнів після запліднення яйцеклітини. У немовлят віком від 2 місяців кінцевий кліренс такий самий, як у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Набряки при хронічній застійній серцевій недостатності (якщо необхідне лікування із застосуванням діуретиків).
- Набряки при хронічній нирковій недостатності.
- Гостра ниркова недостатність (у тому числі у вагітних або під час пологів).
- Набряки при нефротичному синдромі (якщо необхідне лікування із застосуванням діуретиків).
- Набряки при захворюваннях печінки (у разі необхідності, для доповнення лікування із застосуванням антагоністів альдостерону).
- Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до фуросеміду або до інших компонентів лікарського засобу.
- Алергія на сульфонаміди (наприклад, на сульфонамідні антибіотики або сульфанілсечовину) – можлива перехресна чутливість до фуросеміду.
- Ниркова недостатність у вигляді анурії, якщо у пацієнта не спостерігається терапевтична відповідь на фуросемід.
- Ниркова недостатність внаслідок отруєння нефротоксичними або гепатотоксичними препаратами.
- Гіповолемія або зневоднення організму.
- Тяжка гіпокаліємія.
- Тяжка гіпонатріємія.
- Прекоматозний та коматозний стани, що асоціюються з печінковою енцефалопатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації.

В окремих випадках прийом фуросеміду протягом 24 годин після хлоралгідрату може спричинити припливи, підвищене потовиділення, збуджений стан, нудоту, збільшення артеріального тиску та тахікардію. Отже, не рекомендується супутнє застосування фуросеміду та хлоралгідрату.

Фуросемід може потенціювати ототоксичність аміноглікозидів та інших ототоксичних лікарських засобів. Оскільки це може призвести до ушкодження, що має необоротний характер, ці лікарські засоби не слід застосовувати одночасно з фуросемідом.

Комбінації, що потребують запобіжних заходів.

У разі одночасного застосування цисплатину та фуросеміду існує ризик виникнення ототоксичних ефектів. Окрім цього, може посилюватися нефротоксичність цисплатину, якщо фуросемід не призначається у низьких дозах (наприклад, 40 мг пацієнтам із нормальною функцією нирок та з позитивним балансом рідини), коли застосовується для досягнення ефекту форсованого діурезу під час терапії цисплатином.

Фуросемід для перорального прийому та сукральфат не слід застосовувати з інтервалом менше 2 годин, оскільки сукральфат зменшує абсорбцію фуросеміду з кишечника, тобто послаблює його дію.

Фуросемід зменшує виведення солей літію та може призводити до збільшення рівнів літію у сироватці крові, результатом чого є підвищений ризик токсичності літію, включаючи більший ризик виникнення кардіотоксичних та нейротоксичних ефектів літію. Таким чином,

рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у пацієнтів, які отримують дану комбіновану терапію.

Пацієнти, які отримують діуретики, можуть страждати від тяжкої артеріальної гіпотензії та погіршення функції нирок, включаючи випадки ниркової недостатності, особливо при першому застосуванні інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ) чи антагоніста рецептора ангіотензину II або ж при першому застосуванні цих лікарських засобів у збільшеній дозі. Потрібно тимчасово припинити застосування фуросеміду чи принаймні зменшити дозу фуросеміду за 3 дні до початку лікування або ж збільшити дозу інгібітора АПФ чи антагоніста рецептора ангіотензину II.

Рисперидон: слід ретельно зважувати ризик та користь перед тим, як прийняти рішення про одночасне застосування рисперидону з фуросемідом або іншими потужними діуретиками.

Левотироксин: високі дози фуросеміду можуть пригнічувати зв'язування гормонів щитовидної залози з білком-носієм, а отже призводити спочатку до тимчасового зростання рівнів вільних фракцій гормонів щитовидної залози з наступним абсолютним зниженням рівнів загальних фракцій гормонів щитовидної залози.

Слід контролювати рівень гормонів щитовидної залози.

Взаємодії, які слід брати до уваги.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, може послаблювати дію фуросеміду. У пацієнтів зі зневодненням організму або з гіповолемією нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть призвести до гострої ниркової недостатності. Під дією фуросеміду може збільшуватися токсичність саліцилату.

Зменшення ефективності фуросеміду може виникнути після супутнього застосування з фенітоїном.

Застосування кортикостероїдів, карбеноксолону, кореня солодки у великих дозах та довготривале застосування проносних засобів збільшує ризик розвитку гіпокаліємії.

Деякі порушення електролітного балансу (такі як гіпокаліємія, гіпомagneмія) можуть підвищувати токсичність інших лікарських засобів (наприклад, препаратів дигіталісу та лікарських засобів, що спричиняють синдром подовження інтервалу QT).

Якщо антигіпертензивні препарати, діуретики або інші лікарські засоби, які мають властивість знижувати артеріальний тиск, застосовувати одночасно з фуросемідом, слід очікувати ще більшого зниження артеріального тиску.

Пробенецид, метотрексат та інші лікарські засоби, які, як і фуросемід, підлягають значній канальцевій секреції у нирках, можуть зменшувати ефективність фуросеміду. І навпаки, фуросемід може зменшувати виведення цих лікарських засобів нирками. Лікування із застосуванням високих доз як фуросеміду, так і інших лікарських засобів може призвести до збільшення їх рівнів у сироватці крові та зростання ризику побічних ефектів, спричинених прийомом фуросеміду або застосуванням супутньої терапії.

Може зменшуватися ефективність антидіабетичних лікарських засобів та симпатоміметиків, що

мають властивість підвищувати артеріальний тиск (наприклад епінефрину, норепінефрину). Може посилюватися дія курареподібних м'язових релаксантів або теофіліну.

Можливе посилення шкідливого впливу нефротоксичних лікарських засобів на нирки.

Порушення функції нирок може розвинутися у пацієнтів, які отримують супутню терапію фуросемідом та високі дози окремих цефалоспоринів.

Супутнє застосування циклоспорину А та фуросеміду асоціюється зі збільшеним ризиком виникнення подагричного артрити, вторинного щодо гіперурикемії, спричиненої фуросемідом, та порушення ниркової екскреції уратів, спричиненої циклоспорином.

У пацієнтів, які належали до групи високого ризику розвитку нефропатії внаслідок терапії радіоконтрастними речовинами, при лікуванні фуросемідом спостерігалася більша частота погіршення функції нирок після отримання радіоконтрастних речовин порівняно з такою у пацієнтів групи високого ризику, яким проводили лише внутрішньовенну гідратацію до призначення радіоконтрастних речовин.

Особливості застосування.

Під час лікування препаратом Фуросемід слід забезпечити постійний відтік сечі.

Пацієнти з частковою обструкцією відтоку сечі потребують пильної уваги, особливо на початкових етапах лікування.

Лікування із застосуванням Фуросеміду потребує медичного нагляду.

Особливо ретельного спостереження потребують:

- пацієнти з артеріальною гіпотензією;
- пацієнти, які потрапляють до групи особливого ризику через значне зниження артеріального тиску, наприклад, пацієнти із вираженим стенозом коронарних артерій або кровоносних судин, що постачають кров до головного мозку;
- пацієнти із латентною або вираженою формою цукрового діабету;
- пацієнти з подагрою;
- пацієнти із гепаторенальним синдромом, тобто з функціональною нирковою недостатністю, що асоціюється з тяжким захворюванням печінки;
- пацієнти із гіпопротеїнемією, яка асоціюється, наприклад, з нефротичним синдромом (ефект фуросеміду може послаблюватися одночасно з потенціюванням ототоксичності). Необхідне обережне титрування дози.

Регулярний контроль рівня натрію, калію та креатиніну сироватки крові загалом рекомендується під час терапії фуросемідом. Особливо ретельного нагляду потребують пацієнти групи високого ризику розвитку електролітних дисбалансів та пацієнти зі значною додатковою втратою рідини (наприклад, у результаті блювання, діареї або інтенсивного виділення поту). Гіповолемію або зневоднення організму, а також будь-

які суттєві порушення електролітного та кислотно-лужного балансу слід усунути. Для цього може потребуватися тимчасове припинення терапії фуросемідом.

На електролітний баланс впливають такі фактори, як наявність захворювання (наприклад, цироз печінки, серцева недостатність), супутнє застосування лікарських засобів і харчування. Наприклад, у результаті блювання або діареї може виникнути нестача калію.

При застосуванні лікарського засобу Фуросемід потрібно рекомендувати пацієнту вживати їжу з високим вмістом калію (печена картопля, банани, томати, шпинат, сухофрукти). Слід пам'ятати, що при застосуванні Фуросеміду може виникнути потреба у медикаментозній компенсації дефіциту калію.

Одночасне застосування із рисперидоном.

У плацебо-контрольованих дослідженнях рисперидону серед пацієнтів літнього віку з деменцією більш високий рівень летальності спостерігався у пацієнтів, які отримували фуросемід та рисперидон, порівняно із пацієнтами, які отримували лише рисперидон або тільки фуросемід.

Слід ретельно зважувати ризики та користь перед тим, як прийняти рішення про застосування комбінації фуросеміду і рисперидону або одночасне застосування інших потужних діуретиків. Слід уникати зневоднення.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати Фуросемід.

При застосуванні препарату існує імовірність загострення або активації системного червоного вовчака.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фуросемід проникає крізь плацентарний бар'єр. Його не слід призначати у період вагітності.

Фуросемід проникає у грудне молоко і може пригнічувати лактацію. Жінкам слід припинити годування груддю під час лікування фуросемідом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі побічні ефекти (неочікуване значне зниження артеріального тиску) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції, тому на період лікування слід утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування встановлює лікар індивідуально, залежно від вираженості розладів водно-електролітного балансу, величини клубочкової фільтрації, тяжкості стану пацієнта. У процесі застосування препарату слід корегувати показники водно-електролітного балансу з урахуванням діурезу і динаміки загального стану пацієнта. Препарат слід застосовувати натщесерце.

Рекомендована максимальна добова доза фуросеміду для дорослих – 1500 мг.

Набряки при хронічній застійній серцевій недостатності.

Рекомендована початкова добова доза для перорального прийому становить 20–50 мг. У разі необхідності можна регулювати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Рекомендується розподіляти добову дозу на 2 або 3 прийоми.

Набряки при хронічній нирковій недостатності.

Натрійуретична дія фуросеміду залежить від певних факторів, включаючи ступінь тяжкості ниркової недостатності та баланс натрію. Таким чином, неможливо точно передбачити ефективність дози. Для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю слід обережно титрувати дозу для забезпечення поступовості початкової втрати рідини. Для дорослих пацієнтів це означає застосування такої дози, що приводить до добового зменшення маси тіла приблизно на 2 кг (приблизно 280 ммоль Na).

Рекомендована початкова добова доза для перорального прийому становить 40–80 мг. Добову дозу можна приймати в один або два прийоми. У разі необхідності можна коригувати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, загальна добова доза становить 250–1500 мг.

Гостра ниркова недостатність.

Перед початком прийому лікарського засобу необхідно усунути гіповолемію, артеріальну гіпотензію та суттєвий електролітний і кислотно-лужний дисбаланс. Рекомендовано якнайшвидше перейти від внутрішньовенного введення до перорального прийому.

Набряки при нефротичному синдромі.

Рекомендована початкова добова доза для перорального прийому – 40–80 мг. У разі необхідності можна коригувати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Загальну добову дозу можна приймати одноразово або розділити на кілька прийомів.

Набряки при захворюваннях печінки.

Фуросемід призначати як доповнення до терапії антагоністами альдостерону у випадках, коли застосування антагоністів альдостерону недостатньо. Для запобігання ускладненням, таким як ортостатична гіпотензія або порушення електролітного чи кислотно-лужного балансу, дозу слід обережно титрувати, щоб забезпечити поступову початкову втрату рідини. Для дорослих пацієнтів це означає застосування такої дози, що приводить до добового зменшення маси тіла приблизно на 0,5 кг.

Рекомендована початкова добова доза для перорального прийому – 20–80 мг. Добову дозу можна приймати в 1 або 2 прийоми. У разі необхідності можна коригувати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Якщо внутрішньовенне введення є абсолютно необхідним,

початкова разова доза становить 20–40 мг.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі слід призначати дітям з масою тіла більше 10 кг. Для дітей рекомендована добова доза фуросеміду для перорального прийому – 2 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза для дітей не повинна перевищувати 40 мг.

Для дітей, які не можуть приймати лікарську форму для перорального застосування, наприклад недоношених дітей і новонароджених, слід розглядати можливість застосування форми для парентерального введення.

Передозування.

Клінічна картина гострого або хронічного передозування залежить головним чином від ступеня та наслідків втрати електролітів і рідини та включає такі ознаки, як гіповолемія, зневоднення організму, гемоконцентрація, серцеві аритмії (включаючи атріовентрикулярну блокаду та фібриляцію шлуночків). До симптомів цих порушень належать тяжка артеріальна гіпотензія (що прогресує до шоку), гостра ниркова недостатність, тромбоз, марення, периферичний параліч, апатія та сплутаність свідомості.

Терапія симптоматична. Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Метаболічні та аліментарні розлади: порушення електролітного балансу (в тому числі з клінічними проявами), зневоднення і гіповолемія, особливо у пацієнтів літнього віку, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину в крові, підвищення рівня сечової кислоти у крові, напади подагри, порушення толерантності до глюкози. Цукровий діабет може перейти із латентної форми у виражену. Гіпокальціємія, гіпомагніємія, підвищення рівня сечовини у крові, метаболічний алкалоз, псевдо-синдром Барттера на тлі неправильного та/або тривалого застосування фуросеміду.

З боку нирок та сечовивідного тракту: збільшення об'єму сечі, тубуло-інтерстиційний нефрит, підвищення рівня натрію в сечі, підвищення рівня хлору в сечі, затримка сечі (у пацієнтів з частковою обструкцією відтоку сечі), нефрокальциноз/нефролітіаз у недоношених немовлят, ниркова недостатність.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея або гострий панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: холестааз, підвищення рівнів трансаміназ.

З боку органів слуху та рівноваги: порушення слуху (зазвичай є минущі), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, гіпопротеїнемією (наприклад, при нефротичному

синдромі) та у разі надто швидкого внутрішньовенного введення фуросеміду. Повідомлялося про випадки глухоти, іноді необоротної, після перорального прийому або внутрішньовенного введення фуросеміду, дзвін у вухах.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, кропив'янка, висипання, бульозний дерматит, мультиформна еритема, пемфігоїд, ексfolіативний дерматит, пурпура, реакція фоточутливості, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) і DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією і системною симптоматикою).

З боку імунної системи: тяжкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції (зокрема такі, що супроводжуються шоком), загострення або активація системного червоного вовчака.

З боку нервової системи: парестезія, печінкова енцефалопатія у пацієнтів з гепатоцелюлярною недостатністю.

З боку крові та лімфатичної системи: гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія; агранулоцитоз, апластична анемія або гемолітична анемія.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: рабдоміоліз, часто на тлі тяжкої гіпокаліємії (див. розділ «Протипоказання»).

Вроджені та спадкові/генетичні порушення: підвищений ризик незарощення артеріальної протоки, якщо фуросемід застосовувати недоношеним немовлятам протягом перших тижнів життя.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФУРОСЕМИД
(FUROSEMIDE)

Состав:

действующее вещество: furosemide;

1 таблетка содержит фуросемида в перерасчете на 100 % вещество – 40 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; магния стеарат; крахмал картофельный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого, почти белого или белого с кремоватым оттенком цвета, круглой формы с плоской поверхностью, с фаской.

Фармакотерапевтическая группа.

Высокоактивные диуретики. Простые препараты сульфамидов. Фуросемид.

Код АТХ C03C A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Фуросемид является петлевым диуретиком быстрого действия. Он оказывает относительно сильный и кратковременный диуретический эффект. Фуросемид блокирует котранспортер Na K 2Cl , расположенный в базальных мембранах клеток толстого сегмента восходящей части петли Генле: эффективность салуретического действия фуросемида, таким образом, зависит от того, попадает ли лекарственное средство к каналцам в местах просветов путем анионо-транспортного механизма. Диуретический эффект возникает в результате реабсорбции натрия хлорида в этом сегменте петли Генле. Вследствие этого фракционная экскреция натрия может достигать 35 % гломерулярной фильтрации натрия. Вторичные эффекты увеличенной экскреции натрия заключаются в повышенном выведении мочи (благодаря осмотически связанной воде) и в увеличенной дистальной канальцевой секреции калия. Также повышается экскреция ионов кальция и магния.

Фуросемид вызывает дозозависимую стимуляцию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. При сердечной недостаточности фуросемид приводит к острому уменьшению сердечной перегрузки (путем сужения емкостных венозных сосудов). Этот ранний сосудистый эффект является простагландинопосредованным и предполагает адекватную функцию почек с активацией системы ренин-ангиотензин и не нарушенным синтезом простагландинов. Кроме этого, благодаря присущему ему натрийуретическому эффекту фуросемид снижает реактивность сосудов по отношению к катехоламинам, которая увеличена у пациентов с артериальной гипертензией.

Антигипертензивная эффективность фуросемида объясняется увеличенной экскрецией натрия, сниженным объемом крови и уменьшенным ответом гладких мышц сосудов на стимуляцию вазоконстрикторами или сосудосуживающими средствами.

Начало диуретического эффекта наблюдается в течение 1 часа после перорального приема лекарственного средства.

Дозозависимое увеличение диуреза и натрийуреза наблюдалось у здоровых пациентов, получавших фуросемид в дозах 10-100 мг. Продолжительность действия у здоровых людей составляет примерно 3-6 часов после перорального приема 40 мг фуросемида.

Эффект фуросемида уменьшается, если наблюдается заниженная канальцевая секреция или взаимодействие лекарственного средства с альбумином внутри канальцев.

Фармакокинетика.

Фуросемид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальное время абсорбции – от 1 до 1,5 часа. Абсорбция лекарственного средства свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности.

Биодоступность фуросемида в таблетках у здоровых добровольцев составляет примерно 50-70 %. У пациентов на биодоступность лекарственного средства влияют различные факторы, включая имеющиеся заболевания, биодоступность может уменьшаться до 30 % (например, при нефротическом синдроме).

В случае употребления пищи одновременно с приемом фуросемида возможно влияние на абсорбцию фуросемида.

Объем распределения фуросемида составляет от 0,1 до 0,2 литра на 1 кг массы тела. Объем распределения может быть выше в зависимости от заболевания.

Фуросемид (более 98 %) образует прочные соединения с протеинами плазмы крови, особенно с альбумином.

Фуросемид выводится главным образом в виде неизмененного лекарственного средства путем секреции в проксимальный каналец. Метаболит фуросемида – глюкуронид – составляет 10-20 % веществ, содержащихся в моче. Остаточная доза выводится с калом, вероятно путем билиарной секреции.

Фуросемид проникает в грудное молоко; проникает через плацентарный барьер и медленно попадает в плод. Фуросемид определяется у плода или у новорожденных в тех же концентрациях, что и у матери.

- *Заболевания почек.*

При почечной недостаточности выведение фуросемида замедленное, а период полувыведения – удлинённый; конечный период полувыведения может длиться до 24 часов у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

При нефротическом синдроме уменьшение концентрации белков плазмы крови приводит к повышению концентрации несвязанного (свободного) фуросемида. С другой стороны, эффективность фуросемида у этих пациентов уменьшена из-за связывания с интраглобулярным альбумином и сниженной канальцевой секреции.

Фуросемид плохо поддается диализу у пациентов, которым проводят гемодиализ, перитонеальный диализ и хронический перитонеальный диализ в амбулаторных условиях.

- *Печеночная недостаточность.*

При печеночной недостаточности период полувыведения фуросемида увеличивается на 30–90 %, главным образом благодаря большему объему распределения. Следует также отметить, что в данной группе пациентов фармакокинетические параметры могут значительно отличаться.

- *Застойная сердечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, пациенты пожилого возраста.*

Выведение фуросемида замедлено из-за уменьшенной функции почек у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой артериальной гипертензией и у пациентов пожилого возраста.

- *Недоношенные и доношенные дети.*

В зависимости от уровня сформированности почек выведение фуросемида может быть замедленным. Метаболизм лекарственного средства также уменьшается, если у младенцев нарушена способность к глюкуронизации. Конечный период полувыведения длится менее 12 часов у плода старше 33 недель после оплодотворения яйцеклетки. У младенцев старше 2

месяцев конечный клиренс такой же, как у взрослых пациентов.

Клинические характеристики.

Показания.

- Отеки при хронической застойной сердечной недостаточности (если необходимо лечение с применением диуретиков).
- Отеки при хронической почечной недостаточности.
- Острая почечная недостаточность (в том числе у беременных или во время родов).
- Отеки при нефротическом синдроме (если необходимо лечение с применением диуретиков).
- Отеки при заболеваниях печени (в случае необходимости, для дополнения лечения с применением антагонистов альдостерона).
- Артериальная гипертензия.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к фуросемиду или к другим компонентам лекарственного средства.
- Аллергией на сульфонамиды (например, на сульфонамидные антибиотики или сульфонилмочевину) – возможна перекрестная чувствительность к фуросемиду.
- Почечная недостаточность в виде анурии, если у пациента не наблюдается терапевтический ответ на фуросемид.
- Почечная недостаточность вследствие отравления нефротоксическими или гепатотоксическими препаратами.
- Гиповолемия или обезвоживание организма.
- Тяжелая гипокалиемия.
- Тяжелая гипонатриемия.
- Прекоматозное и коматозное состояния, которые ассоциируются с печеночной энцефалопатией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Нерекомендованные комбинации.

В отдельных случаях прием фуросемида в течение 24 часов после хлоралгидрата может привести к приливам, повышенному потоотделению, возбужденному состоянию, тошноте, повышению артериального давления и тахикардии. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение фуросемида и хлоралгидрата.

Фуросемид может потенцировать ототоксичность аминогликозидов и других ототоксичных лекарственных средств. Поскольку это может привести к повреждению, имеющему необратимый характер, эти лекарственные средства не следует применять одновременно с фуросемидом.

Комбинации, требующие предупредительных мер.

В случае одновременного применения цисплатина и фуросемида существует риск возникновения ототоксических эффектов. Кроме этого, может усиливаться нефротоксичность цисплатина, если фуросемид не назначается в низких дозах (например, 40 мг пациентам с нормальной функцией почек и с положительным балансом жидкости), когда применяется для достижения эффекта форсированного диуреза во время терапии цисплатином.

Фуросемид для перорального приема внутрь и сукральфат не следует применять с интервалом менее 2 часов, поскольку сукральфат снижает абсорбцию фуросемида из кишечника, т. е. ослабляет его действие.

Фуросемид уменьшает выведение солей лития и может приводить к повышению уровней лития в сыворотке крови, результатом чего является повышенный риск токсичности лития, включая больший риск возникновения кардиотоксических и нейротоксических эффектов лития. Таким образом, рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития у пациентов, получающих данную комбинированную терапию.

Пациенты, получающие диуретики, могут страдать от тяжелой артериальной гипотензии и ухудшения функции почек, включая случаи почечной недостаточности, особенно при первом применении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ингибитор АПФ) или антагониста рецептора ангиотензина II, либо при первом применении этих лекарственных средств в увеличенной дозе. Нужно временно прекратить применение фуросемида или по крайней мере уменьшить дозу фуросемида за 3 дня до начала лечения либо увеличить дозу ингибитора АПФ или антагониста рецептора ангиотензина II.

Рисперидон: следует тщательно взвешивать риск и пользу перед тем, как принять решение об одновременном применении рисперидона с фуросемидом или другими мощными диуретиками.

Левотироксин: высокие дозы фуросемида могут подавлять связывание гормонов щитовидной железы с белком-носителем, а значит приводить сначала к временному росту уровней свободных фракций гормонов щитовидной железы с последующим абсолютным снижением уровней общих фракций гормонов щитовидной железы.

Следует контролировать уровень гормонов щитовидной железы.

Взаимодействия, которые следует учитывать.

Одновременное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, включая ацетилсалициловую кислоту, может ослаблять действие фуросемида. У пациентов с обезвоживанием организма или с гиповолемией нестероидные противовоспалительные лекарственные средства могут привести к острой сердечной недостаточности. Под действием фуросемида может увеличиваться токсичность салицилата.

Уменьшение эффективности фуросемида может возникнуть после сопутствующего применения с фенитоином.

Применение кортикостероидов, карбеноксолон, корня солодки в больших дозах и длительное применение слабительных средств увеличивает риск развития гипокалиемии.

Некоторые нарушения электролитного баланса (такие как гипокалиемия, гипомagneмия) могут повышать токсичность других лекарственных средств (например, препаратов дигиталиса и лекарственных средств, вызывающих синдром удлинения интервала QT).

Если антигипертензивные препараты, диуретики или другие лекарственные средства, которые имеют свойство снижать артериальное давление, применять одновременно с фуросемидом, следует ожидать еще большего снижения артериального давления.

Пробенецид, метотрексат и другие лекарственные средства, которые, как и фуросемид, подлежат значительной канальцевой секреции в почках, могут снижать эффективность фуросемида. И наоборот, фуросемид может уменьшать выведение этих лекарственных средств почками. Лечение с применением высоких доз как фуросемида, так и других лекарственных средств может привести к увеличению их уровней в сыворотке крови и повышению риска побочных эффектов, вызванных приемом фуросемида или применением сопутствующей терапии.

Может уменьшаться эффективность противодиабетических лекарственных средств и симпатомиметиков, обладающих свойством повышать артериальное давление (например, эпинефрина, норэпинефрина). Может усиливаться действие курареподобных миорелаксантов или теофиллина.

Возможно усиление вредного воздействия нефротоксических лекарственных средств на почки.

Нарушение функции почек может развиваться у пациентов, получающих сопутствующую

терапию фуросемидом и высокие дозы отдельных цефалоспоринов.

Одновременное применение циклоспорина А и фуросемида ассоциируется с увеличенным риском возникновения подагрического артрита, вторичного в отношении гиперурикемии, вызванной фуросемидом, и нарушения почечной экскреции уратов, вызванной циклоспорином.

У пациентов, которые принадлежали к группе высокого риска развития нефропатии вследствие терапии радиоcontrastными веществами, при лечении фуросемидом наблюдалась большая частота ухудшения функции почек после получения радиоcontrastных веществ по сравнению с таковой у пациентов группы высокого риска, которым проводили только внутривенную гидратацию до назначения радиоcontrastных веществ.

Особенности применения.

Во время лечения препаратом Фуросемид следует обеспечивать постоянный отток мочи. Пациенты с частичной обструкцией оттока мочи требуют пристального внимания, особенно на начальных этапах лечения.

Лечение с применением Фуросемида требует медицинского наблюдения.

Особенно тщательного наблюдения требуют:

- пациенты с артериальной гипотензией;
- пациенты, которые попадают в группу особого риска вследствие значительного снижения артериального давления, например пациенты с выраженным стенозом коронарных артерий или кровеносных сосудов, снабжающих кровью головной мозг;
- пациенты с латентной или выраженной формой сахарного диабета;
- пациенты с подагрой;
- пациенты с гепаторенальным синдромом, то есть с функциональной почечной недостаточностью, которая ассоциируется с тяжелым заболеванием печени;
- пациенты с гипопротеинемией, которая ассоциируется, например, с нефротическим синдромом (эффект фуросемида может ослабляться одновременно с потенцированием ототоксичности). Необходимо осторожное титрование дозы.

Регулярный контроль уровня натрия, калия и креатинина сыворотки крови в целом рекомендуется во время терапии фуросемидом. В особенно тщательном наблюдении нуждаются пациенты группы высокого риска развития электролитных дисбалансов и пациенты со значительной дополнительной потерей жидкости (например, в результате рвоты, диареи или интенсивного потоотделения). Гиповолемию или обезвоживание организма, а также любые существенные нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса следует устранить. Для этого может потребоваться временное

прекращение терапии фуросемидом.

На электролитный баланс влияют такие факторы, как наличие заболевания (например, цирроз печени, сердечная недостаточность), одновременное применение лекарственных средств и питание. Например, в результате рвоты или диареи может возникнуть нехватка калия.

При применении лекарственного средства Фуросемид следует рекомендовать пациенту употреблять пищу с высоким содержанием калия (печеный картофель, бананы, томаты, шпинат, сухофрукты). Следует помнить, что при применении Фуросемида может потребоваться медикаментозная компенсация дефицита калия.

Одновременное применение с риспериδοном.

В плацебо контролируемых исследованиях рисперидона среди пациентов пожилого возраста с деменцией более высокий уровень летальности наблюдался у пациентов, получавших фуросемид и рисперидон, по сравнению с пациентами, получавшими только рисперидон или только фуросемид.

Следует тщательно взвешивать риски и пользу перед тем, как принять решение о применении комбинации фуросемида и рисперидона или одновременного применения других мощных диуретиков. Следует избегать обезвоживания.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять Фуросемид.

При применении препарата существует вероятность обострения или активации системной красной волчанки.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Фуросемид проникает через плацентарный барьер. Его не следует назначать в период беременности.

Фуросемид проникает в грудное молоко и может подавлять лактацию. Женщинам следует прекратить кормление грудью во время лечения фуросемидом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Некоторые побочные эффекты (неожиданное значительное снижение артериального давления) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, поэтому на период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

Способ применения и дозы.

Дозировку устанавливает врач индивидуально, в зависимости от выраженности расстройств водно-электролитного баланса, величины клубочковой фильтрации, тяжести состояния пациента. В процессе применения препарата следует корректировать показатели водно-электролитного баланса с учетом диуреза и динамики общего состояния пациента. Препарат следует применять натощак.

Рекомендованная максимальная суточная доза фуросемида для взрослых – 1500 мг.

Отеки при хронической застойной сердечной недостаточности.

Рекомендованная начальная суточная доза для перорального приема составляет 20–50 мг. В случае необходимости можно регулировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Рекомендуется распределять суточную дозу, на 2 или 3 приема.

Отеки при хронической почечной недостаточности.

Натрийуретическое действие фуросемида зависит от ряда факторов, включая степень тяжести почечной недостаточности и баланса натрия. Таким образом, невозможно точно предсказать эффективность дозы. Для пациентов с хронической почечной недостаточностью следует осторожно титровать дозу для обеспечения постепенной начальной потери жидкости. Для взрослых пациентов это означает применение такой дозы, которая приводит к суточному уменьшению массы тела примерно на 2 кг (примерно 280 ммоль Na).

Рекомендованная начальная суточная доза для перорального приема составляет 40–80 мг. Суточную дозу можно принимать в один или два приема. В случае необходимости можно корректировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Для пациентов, которые находятся на гемодиализе, общая суточная доза составляет 250–1500 мг.

Острая почечная недостаточность.

Перед началом приема лекарственного средства, необходимо устранить гиповолемию, артериальную гипотензию и существенный электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс. Рекомендуется как можно быстрее перейти от внутривенного введения к пероральному приему.

Отеки при нефротическом синдроме.

Рекомендованная начальная суточная доза для перорального приема – 40–80 мг. В случае необходимости можно корректировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Общую суточную дозу можно принимать однократно или разделить на несколько приемов.

Отеки при заболеваниях печени.

Фуросемид назначать как дополнение к терапии антагонистами альдостерона в случаях, когда применения антагонистов альдостерона недостаточно. Для предотвращения осложнений, таких как ортостатическая гипотензия или нарушения электролитного или кислотно-щелочного баланса, дозу следует осторожно титровать, чтобы обеспечить постепенную начальную потерю жидкости. Для взрослых пациентов это означает применение такой дозы, которая приводит к суточному уменьшению массы тела примерно на 0,5 кг.

Рекомендованная начальная суточная доза для перорального приема – 20–80 мг. Суточную дозу можно принимать в 1 или 2 приема. В случае необходимости можно корректировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Если внутривенное введение является абсолютно необходимым, начальная разовая доза составляет 20–40 мг.

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме следует назначать детям с массой тела больше 10 кг. Для детей рекомендованная суточная доза фуросемида для перорального приема – 2 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза для детей не должна превышать 40 мг.

Для детей, которые не могут принимать лекарственную форму для перорального применения, например недоношенных детей и новорожденных, следует рассматривать возможность применения формы для парентерального введения.

Передозировка.

Клиническая картина острой или хронической передозировки зависит главным образом от степени и последствий потери электролитов и жидкости и включает такие признаки, как гиповолемия, обезвоживание организма, гемоконцентрация, сердечные аритмии (включая атриовентрикулярную блокаду и фибрилляцию желудочков). К симптомам этих нарушений относятся тяжелая артериальная гипотензия (прогрессирующая до шока), острая почечная недостаточность, тромбоз, бред, периферический паралич, апатия и спутанность сознания.

Терапия симптоматическая. Специфического антидота не существует.

Побочные реакции.

Метаболические и алиментарные расстройства: нарушения электролитного баланса (в том числе с клиническими проявлениями), обезвоживание и гиповолемия, особенно у пациентов пожилого возраста, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня триглицеридов в крови, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня мочевой кислоты в крови, приступы подагры, снижение толерантности к глюкозе. Сахарный диабет может перейти из латентной формы в выраженную. Гипокальциемия, гипомagneмия, повышение уровня мочевины в крови, метаболический алкалоз, псевдо синдром Барттера на фоне неправильного и/или длительного применения фуросемида.

Со стороны почек и мочевыводящего тракта: увеличение объема мочи, тубуло-интерстициальный нефрит, повышение уровня натрия в моче, повышение уровня хлора в моче,

задержка мочи (у пациентов с частичной обструкцией оттока мочи), нефрокальциноз/нефролитиаз у недоношенных новорожденных, почечная недостаточность.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея или острый панкреатит.

Гепатобилиарные нарушения: холестаз, повышение уровней трансаминаз.

Со стороны органов слуха и равновесия: нарушения слуха, (обычно преходящие), особенно у пациентов с почечной недостаточностью, гипопротеинемией (например, при нефротическом синдроме) и в случае слишком быстрого внутривенного введения фуросемида. Сообщалось о случаях глухоты, иногда необратимой, после перорального приема или внутривенного введения фуросемида, звон в ушах.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, крапивница, сыпь, буллезный дерматит, мультиформная эритема, пемфигOID, эксфолиативный дерматит, пурпура, реакция фоточувствительности, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) и DRESS-синдром (медикаментозные высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой).

Со стороны иммунной системы: тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции (например, сопровождающиеся шоком), обострение или активация системной красной волчанки.

Со стороны нервной системы: парестезии, печеночная энцефалопатия у пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью.

Со стороны крови и лимфатической системы: гемоконцентрация, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения; агранулоцитоз, апластическая анемия или гемолитическая анемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: рабдомиолиз, часто на фоне тяжелой гипокалиемии (см. раздел «Противопоказания»).

Врожденные и наследственные/генетические нарушения: повышенный риск незаращения артериального протока, если фуросемид применять для лечения недоношенных младенцев в первые недели жизни.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.