

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ФУРОСЕМІД-ДАРНИЦЯ (FUROSEMID-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: furosemide;

1 таблетка містить фуросеміду 40 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоскоциліндричної форми білого або білого з кремуватим відтінком кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фуросемід є петльовим діуретиком швидкої дії з відносно сильним та короткочасним діуретичним ефектом. Фуросемід блокує $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортер, розташований у базальних мембранах клітин товстого сегмента висхідної частини петлі Генле: ефективність салуретичної дії фуросеміду, таким чином, залежить від потрапляння лікарського засобу до каналців у місцях просвітів шляхом аніотранспортного механізму. Діуретичний ефект виникає у результаті реабсорбції натрію хлориду в 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 в 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 перевантаження (шляхом звуження ємкісних венозних судин). Цей ранній судинний ефект є простагландинопосередкованим та має місце при адекватній функції нирок із активацією системи ренін-ангіотензин і неушкодженим синтезом простагландинів. Окрім цього, завдяки притаманному йому натрійуретичному ефекту фуросемід знижує підвищену у хворих із артеріальною гіпертензією реактивність судин по відношенню до катехоламінів. 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 препарату. 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 занижена каналцева секреція або взаємодія лікарського засобу з альбуміном всередині каналців.

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 здорових добровольців становить приблизно 50-70 % для таблеток. У пацієнтів на біодоступність лікарського засобу впливають різні фактори, включаючи наявні захворювання. Наприклад, при нефротичному синдромі біодоступність може зменшуватися до 30 %.

Вживання їжі одночасно з прийомом фуросеміду може впливати 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, ймовірно, шляхом біліарної секреції.

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

Захворювання нирок.

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

При нефротичному синдромі зменшені концентрації білків плазми крові призводять до підвищення концентрацій незв'язаного (вільного) фуросеміду. З іншого боку, ефективність фуросеміду у цих пацієнтів зменшена завдяки зв'язуванню з інтратубулярним альбуміном та зниженій каналцевої секреції.

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 дистрибуції. У даній групі пацієнтів спостерігається широка різноманітність усіх фармакокінетичних параметрів.

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

Через знижену функцію нирок у таких пацієнтів виведення фуросеміду уповільнене.

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 плодів віком старше

33 тижнів після запліднення яйцеклітини. У немовлят віком старше 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 нефротичному синдромі (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 захворюваннях печінки (у разі необхідності – для доповнення лікування із застосуванням антагоністів альдостерону).

□ Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

□ Гіперчутливість до фуросеміду або до інших компонентів, що входять до складу препарату. У пацієнтів з алергією на сульфонаміди (наприклад, на сульфонамідні антибіотики або сульфонілсечовину) може виявитися перехресна чутливість до фуросеміду.

□ Гіповолемія або зневодненням організму.

□ Ниркова недостатність у вигляді анурії при відсутності терапевтичної відповіді на фуросемід.

□ Ниркова недостатність внаслідок отруєння нефротоксичними або гепатотоксичними препаратами.

□ Тяжка гіпокаліємія.

□ Тяжка гіпонатріємія.

□ Прекоматозні та коматозні стани, що асоціюються з печінковою енцефалопатією.

□ Годування груддю.

□ Вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації.

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

Фуросемід може потенціювати ототоксичність *аміноглікозидів та інших ототоксичних лікарських засобів*. Оскільки це може призвести до необоротних ушкоджень, ці лікарські засоби не слід застосовувати одночасно з фуросемідом.

Комбінації, що вимагають вживання запобіжних заходів.

У разі одночасного застосування *цисплатину* та фуросеміду існує ризик виникнення ототоксичних ефектів. Окрім цього, нефротоксичність цисплатину може посилюватися, 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 знижує 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. 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) або антагоніста рецептора ангіотензину II*, або ж при першому застосуванні цих лікарських засобів у збільшеній дозі. Потрібно вирішити, чи слід тимчасово припинити застосування фуросеміду, або, принаймні, зменшити дозу фуросеміду за 3 дні до початку лікування, або ж збільшити дозу інгібітора АПФ, або антагоніста рецептора ангіотензину II.

Рисперидон: слід проявляти обережність та ретельно зважувати ризик та користь перед тим, як приймати рішення про проведення комбінованої терапії або одночасне застосування з фуросемідом або іншими потужними діуретиками.

Комбінації, які слід брати до уваги.

Одночасне застосування *НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту*, може зменшувати дію фуросеміду. У пацієнтів зі зневодненням організму або з гіповолемією нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть призвести до гострої серцевої недостатності. Під дією фуросеміду може збільшуватися токсичність саліцилатів.

Зменшення ефективності фуросеміду може виникнути після супутнього застосування *фенітоїну*.

Застосування кортикостероїдів *карбенексолону, кореня солодки* у великих дозах та довготривале застосування *проносних засобів* може збільшити ризик розвитку гіпокаліємії.

Деякі порушення електролітного балансу (такі як гіпокаліємія, гіпомагніємія) можуть підвищувати токсичність певних 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 АТ.

Пробенецид, метотрексат та інші лікарські засоби, які, як і фуросемід, підлягають значній канальцевій секреції у нирках, можуть зменшувати ефективність фуросеміду. Та, навпаки, фуросемід може зменшувати виведення цих лікарських засобів нирками. Проведення лікування із застосуванням високих доз (зокрема, як фуросеміду, так і інших лікарських засобів) може призвести до збільшення їх рівнів у сироватці крові та зростання ризику побічних ефектів, спричинених фуросемідом 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*.

Можливо 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 артриту, вторинного по відношенню до гіперурикемії, спричиненої фуросемідом, та порушення ниркової екскреції уратів, спричиненої циклоспорином.

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

Особливості застосування.

Під час лікування фуросемідом необхідно забезпечити постійний відтік сечі. Пацієнти з частковою обструкцією відтоку сечі потребують пильної уваги, особливо на початкових етапах лікування.

Лікування із застосуванням фуросеміду вимагає регулярного медичного нагляду. Необхідний особливо ретельний моніторинг:

□ хворих із артеріальною гіпотензією;

□ пацієнтів, які потрапляють до групи особливого ризику внаслідок значного зниження артеріального тиску, наприклад пацієнтів із вираженим стенозом коронарних артерій або кровоносних судин, що постачають кров до головного мозку;

□ пацієнтів із латентною або вираженою формою цукрового діабету;

□ хворих на подагру;

□ пацієнтів із гепаторенальним синдромом, тобто з функціональною нирковою недостатністю, що асоціюється з тяжким захворюванням печінки;

□ пацієнтів із гіпопротеїнемією, яка асоціюється з нефротичним синдромом (ефект фуросеміду може послаблюватися одночасно з потенціюванням ототоксичності). Необхідне обережне титрування дози;

□ недоношених немовлят (можливий розвиток нефрокальцинозу/нефролітіазу); потрібні моніторинг функції нирок та ультрасонографія нирок.

Регулярний моніторинг натрію, калію та креатиніну сироватки крові рекомендується під час терапії фуросемідом. Особливо ретельного моніторингу потребують пацієнти групи високого ризику розвитку електролітних дисбалансів або у разі значної додаткової втрати 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 відкоригувати. Для цього може бути потрібне тимчасове припинення терапії фуросемідом.

На розвиток порушень електролітного балансу впливають такі фактори, як існуючі захворювання (наприклад цироз печінки, серцева недостатність), супутнє застосування лікарських засобів і харчування.

Наприклад, у результаті блювання або діареї може виникнути нестача калію.

При застосуванні фуросеміду доцільно 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 з ризперидоном. У плацебо-контрольованих дослідженнях ризперидону за участю пацієнтів літнього віку з недоумкуватістю вищий рівень летальності спостерігався у пацієнтів, які отримували фуросемід плюс ризперидон, порівняно із пацієнтами, які отримували лише ризперидон або тільки фуросемід.

Слід проявляти обережність та ретельно зважувати ризики та користь, перш ніж прийняти рішення про застосування такої комбінації або одночасного лікування із застосуванням інших потужних діуретиків. Слід уникати зневоднення.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Період годування груддю. 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 (наприклад, 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.

Режим дозування встановлює лікар індивідуально, залежно від вираженості розладів водно-електролітного балансу, величини клубочкової фільтрації, тяжкості стану пацієнта. Препарат застосовувати зазвичай натщесерце.

Для дорослих максимальна сумарна добова доза Фуросеміду-Дарниця не повинна перевищувати 1500 мг.
Спеціальні рекомендації щодо дозування для дорослих.

При набряках при хронічній застійній серцевій недостатності рекомендована початкова доза лікарського засобу для перорального прийому становить 40 мг на добу. У разі необхідності можна регулювати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Рекомендується приймати денну дозу, розділену на 2 або 3 прийоми.

При набряках при хронічній нирковій недостатності потрібно обережно титрувати дозу для забезпечення поступової початкової втрати рідини. Для дорослих пацієнтів це означає введення такої дози, що призводить до денного зменшення маси тіла приблизно на 2 кг (приблизно 280 ммоль Na⁺). Рекомендована початкова добова доза для перорального прийому становить 40-80 мг. У разі необхідності можна коригувати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Загальна добова доза може призначатися одноразово або ділитися на 2 прийоми. Для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, загальна добова пероральна доза становить 250-1500 мг.

При гострій нирковій недостатності перед тим, як розпочати застосування фуросеміду, потрібно компенсувати гіповолемію, гіпотензію та суттєвий електролітний та кислотно-лужний дисбаланс. Рекомендується якомога швидше здійснити перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому.

При набряках при нефротичному синдромі рекомендована початкова доза для перорального прийому становить 40-80 мг на добу. У разі необхідності можна регулювати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Загальна добова доза може призначатися одноразово або ділитися на декілька прийомів.

При набряках при захворюваннях печінки Фуросемід-Дарниця призначають як доповнення до терапії антагоністами альдостерону у тих випадках, коли застосування лише антагоністів альдостерону є недостатнім. Для запобігання ускладненням, таким як ортостатична гіпотензія або порушення електролітного та кислотно-лужного балансу, дозу слід обережно титрувати, щоб забезпечити поступову початкову втрату рідини. Для дорослих пацієнтів це означає призначення такої дози, що призводить до денного зменшення маси тіла приблизно на 0,5 кг. Рекомендована початкова добова пероральна доза становить 40-80 мг. У разі необхідності можна регулювати дозу залежно від терапевтичної відповіді пацієнта. Загальну добову дозу можна призначати одноразово або ділити на кілька прийомів.

Препарат у даній лікарській формі призначати дітям із масою тіла більше 10 кг. Для дітей рекомендована доза фуросеміду для перорального прийому становить 2 мг/кг маси тіла, але максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг.

Діти.

Для дітей дозу потрібно зменшувати відповідно до маси тіла (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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.

Симптоми: клінічна картина гострого або хронічного передозування залежить, головним чином, від ступеня та наслідків втрати електролітів і рідини і включає такі ознаки як гіповолемія, зневоднення організму, гемоконцентрація, серцеві аритмії (включаючи АВ-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.

Лікування: специфічних антидотів фуросеміду немає. Терапія – симптоматична.

Побічні реакції.

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

З боку судин: гіпотензія, в тому числі ортостатична гіпотензія (при застосуванні у вигляді внутрішньовенної інфузії), васкуліт, тромбоз.

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

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

Гепатобіліарні розлади: холестаз, підвищення рівнів трансаміназ.

З боку органів слуху та рівноваги: порушення слуху, які зазвичай є минуцими, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, гіпопротеїнемією (наприклад, при нефротичному синдромі) та/або у випадку занадто швидкого введення фуросеміду. Повідомлялося про випадки глухоти, іноді необоротної, після перорального прийому 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: важкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції (зокрема такі, що супроводжуються шоком).

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

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

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

Загальні розлади: підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФУРОСЕМИД-ДАРНИЦА
(FUROSEMID-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: furosemide;

1 таблетка содержит фуросемида 40 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы белого или белого с кремовым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Высокоактивные диуретики. Простые препараты сульфамидов. Фуросемид. Код АТХ С03С А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Фуросемид является петлевым диуретиком быстрого действия с относительно сильным и кратковременным диуретическим эффектом. Фуросемид блокирует $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортер, расположенный в базальных мембранах клеток толстого сегмента восходящей части петли Генле: эффективность салуретического действия фуросемида, таким образом, зависит от попадания лекарственного средства к канальцам в местах просветов путем анионотранспортного механизма. Диуретический эффект возникает в результате реабсорбции натрия хлорида в этом сегменте петли Генле. Вследствие этого фракционная экскреция натрия может достигать 35 % клубочковой 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 имеет место при адекватной функции почек с активацией системы ренин-ангиотензин и невредимым синтезом простагландинов. Кроме этого, благодаря присущему ему натрийуретическому эффекту, фуросемид снижает повышенную у больных с артериальной гипертензией реактивность сосудов по отношению к катехоламинам.

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 препарата.

Дозозависимое увеличение диуреза и натрийуреза наблюдалось у здоровых пациентов, получавших фуросемид в дозе 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 часов. Абсорбция лекарственного средства свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности.

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

Употребление еды одновременно с приемом фуросемида может влиять 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 белками 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 к плоду. Фуросемид определяется у плода или у новорожденного в тех же самых концентрациях, что и у матери ребенка.

Заболевания почек.

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

При нефротическом синдроме уменьшенные концентрации белков плазмы крови приводят к повышению концентрации несвязанного (свободного) фуросемида. С другой стороны, эффективность фуросемида у этих пациентов уменьшена благодаря связыванию с интратубулярным альбумином и заниженной 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 дистрибуции. В данной группе пациентов наблюдается широкое разнообразие всех фармакокинетических параметров.

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

Из-за пониженной функции почек у таких пациентов выведение фуросемида замедлено.

Недоношенные и доношенные младенцы.

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 плодов 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 нефротическом синдроме (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 заболеваниях печени (в случае необходимости – для дополнения лечения с применением антагонистов альдостерона).
- Артериальная гипертензия.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к фуросемиду или другим компонентам, входящим в состав препарата. У пациентов с аллергией на сульфонамиды (например, на сульфонамидные антибиотики или сульфонилмочевину) может оказаться перекрестная чувствительность к фуросемиду.
- Гиповолемия или обезвоживание организма.
- Почечная недостаточность в виде анурии при отсутствии терапевтического ответа на фуросемид.
- Почечная недостаточность в результате отравления нефротоксичными или гепатотоксичными препаратами.
- Тяжелая гипокалиемия
- Тяжелая гипонатриемия.
- Прекоматозные и коматозные состояния, ассоциирующиеся с печеночной энцефалопатией.
- Кормление грудью.
- Беременность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Нерекомендованные комбинации.

В отдельных случаях прием фуросемида в течение 24 часов после *хлоралгидрата* может вызвать приливы крови, повышенное потоотделение, возбужденное состояние, тошноту, повышение артериального давления и тахикардию. Итак, сочетать применение фуросемида и хлоралгидрата не рекомендуется. Фуросемид может потенцировать ототоксичность *аминогликозидов и других ототоксических лекарственных средств*. Поскольку это может привести к необратимым повреждениям, эти лекарственные средства не следует применять одновременно с фуросемидом.

Комбинации, требующие принятия предупреждающих мер.

В случае одновременного применения *цисплатина* и фуросемида существует риск возникновения ототоксических эффектов. Кроме этого, нефротоксичность цисплатина может усиливаться, 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 и *сукральфат* не следует применять с интервалом менее 2 часов, поскольку сукральфат уменьшает абсорбцию фуросемида из кишечника, то есть снижает его действие.

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

Пациенты, которые получают 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*, или при первом применении этих лекарственных средств в увеличенной дозе. Нужно решить, следует ли временно прекратить применение фуросемида, или, по крайней мере, уменьшить дозу фуросемида за 3 дня до начала лечения, или увеличить дозу ингибитора АПФ, или антагониста рецептора ангиотензина II.

Рисперидон: следует проявлять осторожность и тщательно взвешивать риск и пользу перед тем, как принимать решение о проведении комбинированной терапии или одновременном применении с фуросемидом или другими мощными диуретиками.

Комбинации, которые следует принимать во внимание.

Одновременное применение *НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту*, может уменьшать 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 салицилатов. Уменьшение эффективности фуросемида может возникнуть после сопутствующего применения *фенитоина*.

Применение *кортикостероидов, карбеноксолона, корня солодки* в больших дозах и длительное применение *слабительных средств* может увеличить риск развития гипокалиемии. Некоторые нарушения электролитного баланса (такие как гипокалиемия, гипомagneмия) могут повышать токсичность определенных 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 АД.

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. Проведение лечения с применением высоких доз (в частности как фуросемида, так и других лекарственных средств) может привести к увеличению их уровней в сыворотке крови и повышению риска побочных эффектов, вызванных фуросемидом или применением сопутствующей терапии.

Может уменьшаться эффективность *противодиабетических лекарственных средств и симпатомиметиков*, имеющих свойство повышать артериальное давление (например, эpineфрина, норэpineфрина). Может усиливаться действие *курареподобных миорелаксантов или теофиллина*.

Возможно усиление вредного воздействия *нефротоксических лекарственных средств* на почки.

Нарушение функции почек может развиваться у пациентов, получающих терапию фуросемидом и высокие дозы отдельных *цефалоспоринов*.

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

У пациентов, которые относились к группе высокого риска нефропатии вследствие терапии *радиоконтрастными веществами*, при лечении фуросемидом наблюдалась большая частота ухудшения функции почек после применения радиоконтрастных веществ по сравнению с пациентами группы высокого риска, которым проводили только внутривенную гидратацию до назначения радиоконтрастных веществ.

Особенности применения.

Во время лечения фуросемидом необходимо обеспечить постоянный отток мочи. Пациенты с частичной обструкцией оттока мочи требуют пристального внимания, особенно на начальных этапах лечения. Лечение с применением фуросемида требует регулярного медицинского наблюдения. Необходимо особенно тщательный мониторинг:

- больных с артериальной гипотензией;
- пациентов, попадающих в группу особого риска вследствие значительного снижения артериального давления, например пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий или кровеносных сосудов, питающих головной мозг;
- пациентов с латентной или выраженной формой сахарного диабета;
- больных подагрой;
- пациентов с гепаторенальным синдромом, т.е. с функциональной почечной недостаточностью, которая ассоциируется с тяжелыми заболеваниями печени;
- пациентов с гипопотеинемией, которая ассоциируется с нефротическим синдромом (эффект фуросемида может ослабляться одновременно с потенцированием ототоксичности). Необходимо осторожное титрование дозы;
- недоношенных младенцев (возможно развитие нефрокальциноза/нефролитиаза); требуется мониторинг функции почек и ультрасонография почек.

Регулярный мониторинг натрия, калия и креатинина сыворотки крови рекомендуется во время терапии фуросемидом. В особенно тщательном мониторинге нуждаются пациенты группы высокого риска развития электролитных дисбалансов или в случае значительной дополнительной потери жидкости (например, в результате рвоты, диареи или интенсивного выделения пота). Гиповолемию или обезвоживание организма, а также любые существенные нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса следует откорректировать. Для этого может потребоваться временное прекращение терапии фуросемидом.

На развитие нарушений электролитного баланса влияют такие факторы, как существующие заболевания (например цирроз печени, сердечная недостаточность), одновременное применение лекарственных средств и питание. Например, в результате рвоты или диареи может возникнуть недостаток калия. При применении фуросемида целесообразно рекомендовать пациенту употреблять пищу с высоким содержанием калия (печеный картофель, бананы, томаты, шпинат, сухофрукты). Следует помнить, что при применении фуросемида может возникнуть потребность в медикаментозной компенсации дефицита калия. Одновременное применение с рисперидоном. В плацебо-контролируемых исследованиях рисперидона при участии пациентов пожилого возраста со слабоумием более высокий уровень летальности наблюдался у пациентов, получавших фуросемид плюс рисперидон, по сравнению с пациентами, получавшими только рисперидон или только фуросемид.

Следует проявлять осторожность и тщательно взвешивать риски и пользу, прежде чем принять решение о применении такой комбинации или одновременного лечения с применением других мощных диуретиков. Следует избегать обезвоживания.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данное лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Период кормления грудью. 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 (например, неожиданное значительное снижение артериального давления) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, поэтому на период лечения следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

Способ применения и дозы

Режим дозирования устанавливает врач индивидуально в зависимости от выраженности расстройств водно-электролитного баланса, величины клубочковой фильтрации, тяжести состояния пациента.

Препарат применяют обычно натошак.

Для взрослых максимальная суммарная суточная доза Фуросемида-Дарница не должна превышать 1500 мг.

Специальные рекомендации по дозировке для взрослых.

При отеках при хронической застойной сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза лекарственного средства для перорального приема составляет 40 мг в сутки. В случае необходимости можно регулировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Рекомендуется принимать дневную дозу, разделенную на 2 или 3 приема.

При отеках при хронической почечной недостаточности нужно осторожно титровать дозу для обеспечения постепенной начальной потери жидкости. Для взрослых пациентов это означает введение такой дозы, которая приводит к дневному уменьшению массы тела примерно на 2 кг (примерно 280 ммоль Na⁺). Рекомендуемая начальная суточная доза для приема внутрь составляет 40-80 мг. В случае необходимости можно корректировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Общая суточная доза может назначаться единовременно или делиться на

2 приема. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, общая суточная пероральная доза составляет 250-1500 мг.

При острой почечной недостаточности перед тем, как начать применение фуросемида, нужно компенсировать гиповолемию, гипотензию и существенный электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс. Рекомендуется как можно быстрее осуществить переход от внутривенного введения на пероральный прием.

При отеках при нефротическом синдроме рекомендуемая начальная доза для приема внутрь составляет 40-80 мг в сутки. В случае необходимости можно регулировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Общая суточная доза может назначаться единовременно или делиться на несколько приемов.

При отеках при заболеваниях печени Фуросемид-Дарница назначают как дополнение к терапии антагонистами альдостерона в тех случаях, когда применение только антагонистов альдостерона недостаточно. Для предотвращения осложнений, таких как ортостатическая гипотензия или нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса, дозу следует осторожно титровать, чтобы обеспечить постепенную начальную потерю жидкости. Для взрослых пациентов это означает назначение такой дозы, что приводит к дневному уменьшению массы тела примерно на 0,5 кг. Рекомендуемая начальная суточная пероральная доза составляет 40-80 мг. В случае необходимости можно регулировать дозу в зависимости от терапевтического ответа пациента. Суточную дозу можно назначать однократно или делить на несколько приемов.

Препарат в данной лекарственной форме назначать детям с массой тела более 10 кг. Для детей рекомендуемая доза фуросемида для перорального приема составляет 2 мг/кг массы тела, но максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Дети.

Для детей дозу нужно уменьшать в соответствии с массой тела (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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.

Симптомы: клиническая картина острой или хронической передозировки зависит, главным образом, от степени и последствий потери электролитов и жидкости, и включает такие признаки как гиповolemия, обезвоживание организма, гемоконцентрация, сердечные аритмии (включая АВ-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.

Лечение: специфических антидотов фуросемида нет. Терапия – симптоматическая.

Побочные реакции.

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

Со стороны сосудов: гипотензия, в том числе ортостатическая гипотензия (при применении в виде инфузии), васкулит, тромбоз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: увеличение объема мочи, повышение уровня натрия в моче, повышение уровня хлора в моче, задержка мочи (у пациентов с частичной обструкцией оттока мочи), тубуло-интерстициальный нефрит, нефрокальциноз/нефролитиаз у недоношенных младенцев, почечная недостаточность.

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

Гепатобилиарные расстройства: холестаз, повышение уровня трансаминаз.

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

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

Со стороны иммунной системы: тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции (в частности, сопровождающиеся шоком).

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

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

Врожденные и наследственные/генетические нарушения: повышенный риск незаращения артериального протока, если фуросемид назначать недоношенным младенцам в течение первых недель жизни.

Общие нарушения: повышение температуры тела.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.