

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Едемид таблети 500 mg

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 500 mg фуросемид.

Една таблета содржи 84,55 mg лактоза во форма на лактоза монохидрат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети (бели, округли, биконвексни таблети, со разделна линија на едната страна).

Таблетите можат да се поделат на еднакви половини.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. Терапевтски индикации

Едемид се употребува:

- за превенција на акутна бубрежна инсуфициенција кај пациенти со доста намалена брзина на гломеруларна филтрација (помалку од 20 ml/min);
- пред дијализа кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција;
- кај пациенти со ретенција на течности и висок артериски крвен притисок;
- за да се одржи диурезата кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција;
- кај пациенти со нефротски синдром ако дневната доза до 120 mg не е ефикасна (кај пациенти со нефротски синдром фуросемид се администрира само во комбинација со албумин инфузија);
- кај пациенти со резистентна конгестивна срцева инсуфициенција ако дневна доза од 80 mg Едемид не го продуцира саканото дејство.



## 4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозата треба да се одреди индивидуално.

Се препорачува фуросемид таблетите да се земаат на празен stomak и да се голнат цели со доволно количество течности, без да се џвакаат.

Едемид таблетите од 500 mg се наменети за администрација кај пациенти на кои им се потребни повеќе од 120 mg фуросемид на ден. Дозата треба да се прилагоди за секој индивидуален пациент. Дневната доза изнесува 250 mg (половина од таблетата) до 2000 mg (4 таблети). Доколку е потребно, почетната доза од 250 mg може да се зголемува постепено со по 250 mg на секои 4 до 6 часа се до постигнување на максимална доза од 2000 mg на 24 часа. Дневната доза од 500 mg ретко се надминува. Дневната доза не треба да надминува 2000 mg.

### **Постари лица**

Се применуваат препораките за дозирање кои важат за возрасни. Генерално, фуросемид поспоро се елиминира кај постари лица; дозата треба да се титрира се додека не се постигне задоволителен одговор.

### **Педијатриска популација**

Едемид 500 mg таблетите не се препорачуваат кај педијатриска популација.

### **Бубрежно оштетување**

Пациентите со бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс < 10 ml/min (<0,12 ml/s) може да имаат потреба од поголема доза (i.v. администрација) бидејќи помала количина фуросемид стига до реналните тубули. За да се постигне истиот диуретски ефект, можеби ќе биде потребно зголемување на дозата.

Кај пациенти со нефротски синдром, дозирањето мора внимателно да се одреди поради ризикот од зачестена појава на несакани дејства.

### **Хепатално оштетување**

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со слабо хепатално оштетување; сепак, дозата можеби ќе треба да се прилагоди во случај на умерено до сериозно хепатално оштетување.

## 4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон фуросемид, сулфонамиди или било кој од ексципиентите;
- Бубрежно оштетување со анурија кое не реагира на терапија со фуросемид;
- Состојба на шок или сериозна хипотензија;
- Сериозна хипокалемија;
- Сериозна хипонатремија;



- Серозна хиповолемија или дехидратација;
- Хепатална кома или прекома поврзана со енцефалопатија;
- Прво тромесечие од бременост;
- Доење;
- Нормална бубрежна функција и намалена бубрежна функција со  $GFR > 20 \text{ ml/min}$  поради ризик од сериозно губење на течности и електролити во такви случаи.

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Потребна е претпазливост кај пациенти кои се подложни на електролитен дефицит. Редовно треба да се контролираат серумските концентрации на калиум, натриум, калциум, бикарбонати, мочна киселина, креатинин и гликоза, исто како и телесната тежина, диурезата и крвниот притисок.

Посебна претпазливост е потребна кај високо ризични пациенти поради можноста од појава на електролитен дисбаланс, или при сигнификантно дополнително губење на течности (како резултат на повраќање, дијареа или обилно потење). Хиповолемијата или дехидратацијата како и сигнификатните пореметувања на електролитниот и ацидо-базниот статус мора да се корегираат. Поради ова, може привремено да биде прекината терапијата со фуросемид.

Екскрецијата на урината мора да се одржува. Кај пациентите со парцијална опструкција на уринарниот проток, како на пример пациенти со хипертрофија на простата или нарушено мокрење, постои поголем ризик од појава на акутна уринарна опструкција и поради тоа, тие треба внимателно да се следат.

Онаму каде што е индицирана употребата на лекот, доколку постои хипотензија или хиповолемија потребно е да се превземат чекори за нивна корекција, пред да се започне терапијата.

Со посебна претпазливост треба да се следат:

- пациенти со хипотензија
- пациенти кај кои постои ризик од нагло опаѓање на крвниот притисок
- пациенти кај кои латентниот дијабетес може да премине во манифестен или да се зголемат потребите за инсулин кај пациентите кои веќе имаат дијабетес
- пациенти со гихт
- пациенти со порфирија
- пациенти со хепаторенален синдром
- пациенти со хипопротеинемија, на пр. асоцирана со нефротски синдром (ефектот на фуросемид може да биде намален, а неговата ототоксичност зголемена), потребно е дозата внимателно да се титрира



- при долготрајна диета со рестриктивно внесување на сол
- кај постари пациенти бидејќи може да настане сериозен дисбаланс на течностите
- пациентите со нарушен слух- високи дози може да предизвикаат трајно оштетување на слухот
- недоносени новороденчиња (ризик од развој на нефрокалциноза/нефролитијаза, контролни мерки: мониторинг на реналната функција, мониторинг на бубрези со ултразвук).

Кај недоносени новороденчиња со синдром на респираторен дистрес, третманот со фуросемид може да го зголеми ризикот од постојан ductus arteriosus во текот на првите недели од животот.

Симптоматска хипотензија што доведува до вртоглавица, несвестица или губење на свеста може да се појави кај пациенти третирани со фуросемид, особено кај постари пациенти, пациенти кои исто така примаат други лекови што можат да доведат до хипотензија и пациенти со ризик од хипотензија поради други состојби.

#### Истовремена употреба со респеридон

При плацебо-контролирани клинички студии со респеридон кај постари пациенти со деменција, забележана е повисока инциденца на смртност кај пациенти третирани со фуросемид истовремено со респеридон (7,3%, средна возраст 89 години, опсег од 75-97 години) во споредба со пациенти третирани само со респеридон (3,1%, средна возраст 84 години, опсег 70-96 години) или само со фуросемид (4,1%, средна возраст 80 години, опсег 67-90).

Не е познат патофизиолошкиот механизам кој ќе ги објасни овие појави и не е утврдена точно одредена причина за смртноста. Сепак, потребна е претпазливост како и проценка на ризикот и користа од комбинацијата или ко-третманот со други потентни диуретици. Не е забележана зголемена инциденца на смртност кај пациенти кои земаат други диуретици (особено тиазидни диуретици во ниски дози) истовремено со респеридон. Независно од третманот, дехидратацијата е заеднички ризик фактор за смртност и затоа треба да се избегнува кај постари пациенти со деменција (видете дел 4.3).

При долготрајна терапија со фуросемид, се препорачува диететски режим на исхрана со висок внес на калиум (пр. компири, банани, домати, спанаќ, сушено овошје). Кај посериозните случаи, потребно е да се даваат перорални или парентерални облици на калиумови додатоци. Во некои случаи (пр. цироза на црниот дроб) индицирана е употреба на лекови кои штедат калиум заради превенција на хипокалиемија и метаболна алкалоза. Во случај на ренална инсуфициенција помала количина на фуросемид стигнува до реналните тубули и поради тоа, може да е потребно зголемување на дозата за да се постигне ист диуретски ефект.



Губењето во телесната тежина предизвикано од зголемената уринарна екскреција не треба да надминува 1 kg/дневно, независно од степенот на уринарна екскреција.

Во случај на нефротски синдром потребно е претпазливо дозирање поради зголемен ризик од несакани дејства.

Времетраењето на употребата на лекот зависи од видот и сериозноста на болеста.

Постои можност за влошување или активација на системски лупус еритематозус.

#### **Посебни предупредувања во однос на ексципиенсите**

Едемид таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp-лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не може да го употребуваат овој лек.

#### **4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракции**

##### *Нестероидни антиинфламаторни лекови*

Одредени нестероидни антиинфламаторни лекови (пр. индометацин, ацетилсалицилна киселина) можат да го намалат дејството на фуросемид и да предизвикаат акутно ренално оштетување во случај кога претходно постоела хиповолемија или дехидратација. Кај пациентите кои земаат големи дози салицилати истовремено со фуросемид, како при ревматски заболувања, можна е појава на салицилатно труење и при помали дози поради компетитивноста за ренална екскреција.

##### *Кардиогликозиди и активни супстанции кои го пролонгираат QT интервалот*

При истовремена употреба на кардиогликозиди, треба да се има во предвид дека осетливоста на миокардот кон кардиогликозидите се зголемува доколку се појави хипокалемија и/или хипомагнеземија, додека трае лекувањето со фуросемид. Постои зголемен ризик од вентрикуларна аритмија (вклучувајќи torsades de pointes) кога лековите што предизвикуваат пролонгирање на QT интервалот (пр. терфенадин, некои антиаритмици од класа I и II) се користат истовремено со фуросемид и при постоење на електролитен дисбаланс.

##### *Антихипертензивни лекови*

Постои можност да биде потребно прилагодување на дозата на антихипертензивните лекови кои се администрираат истовремено со фуросемид.

Истовремена употреба со други диуретици (тиазиди, диуретици кои штедат K) може да го зголеми диуретскиот ефект на фуросемид.





Постои ризик од ототоксични ефекти ако истовремено се даваат цисплатин и фуросемид. Освен тоа, нефротоксичноста на цисплатин може да биде зголемена доколку фуросемид не се дава во мали дози (пр. 40 mg кај пациенти со нормална бубрежна функција) и при позитивна рамнотежа на течностите, во случај кога се употребува за постигнување на присилна диуреза во тек на терапија со цисплатин.

#### *Цефалоспорини*

Истовремената употреба на фуросемид со големи дози цефалоспорини може да предизвика нефротоксичност, реверзибилна енцефалопатија и акутно ренално оштетување.

#### *Левотироксин*

Високи дози на фуросемид може да го инхибираат врзувањето на тироидните хормони за протеинските носачи, што води до иницијално привремено зголемување на слободните тироидни хормони проследено со редукција на вкупното ниво на тироидни хормони. Нивото на тироидни хормони треба да се мониторира.

#### *Други лекови*

Перорален фуросемид не смее да се зема со сукралфат се додека не поминат најмалку 2 часа од земањето на едниот до другиот лек, бидејќи сукралфат ја намалува интестиналната апсорпција на фуросемид и со тоа го намалува неговото дејство.

Во одредени случаи фуросемид може да го намали ефектот на некои лекови (пр. антидијабетици и пресорни амини), а понекогаш може да го потенцира дејството на други (пр. ефектот на теофилинот и кураре-мускулните релаксанти).

Ефектот на фуросемид може да биде намален поради истовремена употреба на фенитоин, фенобарбитал, холестирамин.

Со истовремена употреба на карбамазепин или аминоклутетимид може да се зголеми ризикот од хипонатремија.

Истовремената употреба на кортикостероидите може да предизвика ретенција на натриум.

Кортикостероидите, АТСН, карбеноксолон, слаткиот корен, голем дел од бета-2-симпатомиметиците, пролонгираната употреба на лаксативи, ребоксетин и амфотерицин можат да го зголемат ризикот од појава на хипокалемија.



Пробеницид, метотрексат и други лекови кои слично на фуросемид подлежат на значителна ренална тубуларна секреција можат да го намалат неговиот ефект.

Обратно, фуросемид може да ја намали реналната елиминација на овие лекови. При терапија со високи дози (особено ако се употребуваат и фуросемид и другите лекови во високи дози), ова може да предизвика зголемување на нивните серумски концентрации и зголемен ризик од несакани дејства кои се должат на фуросемид или на лековите кои истовремено се земаат.

Истовремена употреба на циклоспорин и фуросемид е асоцирана со зголемен ризик од појава на гихт артритис.

Кај пациенти со висок ризик на радиоконтрастна нефропатија, фуросемидот може да доведе до висока инциденца на влошување на реналната функција после примање на радиоконтраст споредено со високо-ризични пациенти кои примиле само интравенска хидратација пред примање на радиоконтрастот.

#### 4.6 Употреба за време на бременост и доене

##### Бременост

Фуросемид не смее да се користи во текот на бременоста освен ако е тоа навистина неопходно (како на пример, кај мајка со конгестивна срцева слабост). Фуросемид ја преминува плацентата и со тоа може да ја зголеми диурезата кај фетусот.

За време на бременост, фуросемид може да се употребува само по препорака од лекар и единствено ако едемот не е поврзан со бременоста. Едем и хипертензија предизвикани со бременост, генерално, не се препорачува да се третираат со диуретици, бидејќи постои можност физиолошката хиповолемија да се потенцира и да се намали плацентната перфузија.

Ако употребата на фуросемид е неопходна во текот на бременоста заради третман на срцева или бубрежна инсуфициенција, посебно е важно претпазливо да се следат електролитите, хематокритот и феталниот раст.

Поради веројатноста фуросемид да го истиснува билирубинот од неговите места за врзување со албуминот, при хипербилирубинемија зголемен е ризикот од керниктерус.

Фуросемид ја преминува плацентата постигнувајќи 100% од серумската концентрација присутна кај мајката во палочната врвца. Досега не се забележани малформации кај детето кои би можеле да се поврзат со изложеноста на фуросемид. Сепак, нема доволно искуства за проценка на потенцијалното штетно дејство врз ембрионот и фетусот. Во утерусот може



да биде стимулирано создавањето на урина кај фетусот. После третман со фуросемид кај недоносени новороденчиња забележана е уролитијазата.

#### Доење

Фуросемид се излучува во мајчиното млеко и може да ја инхибира лактацијата. Жените не смеат да дојат ако употребуваат фуросемид (видете го делот 4.3).

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Не постојат студии за ефектот на фуросемид врз способноста за возење и ракување со машини. Врз основа на неговите фармакодинамски својства не се очекува влијание врз овие способности. Сепак, при возење или ракување со машини, потребно е да се има во предвид дека кога се зема антихипертензивна терапија, повремено може да се јави вртоглавица и замор, и тоа особено на почетокот на лекувањето или при зголемување на дозата. Не треба да возите или да ракувате со машини доколку почувствувате некој од овие ефекти.

#### **4.8 Несакани дејства**

Се користат следните фреквенции на појавување:

Многу често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); помалку често ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); ретко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); многу ретко ( $< 1/10000$ ), непозната честота (не може да се процени фреквенцијата).

#### **Пореметувања на срцето**

Непозната честота: срцеви аритмии, кардиоваскуларни нарушувања

#### **Пореметувања на крвта и лимфниот систем**

Често: хемоконцентрација

Помалку често: тромбоцитопенија

Ретко: езинофилија, леукопенија

Многу ретко: хемолитичка анемија, апластична анемија, агранулоцитоза

#### **Пореметувања во нервниот систем**

Помалку често: нарушувања на нервниот систем (пр. главоболка, вртоглавица, поспаност)

Ретко: парестезија

Непозната честота: вртоглавица, несвестица и губење на свест (поради симптоматска хипотензија).

#### **Офталмолошки пореметувања**

Помалку често: визуелни нарушувања

#### **Пореметувања на увото и вестибуларниот систем**



Помалку често: глумост (некогаш иреверзибилна)

Ретко: дисакузија, тинитус

Непозната честота: вертиго

### **Гастроинтестинални пореметувања**

Ретко: гастроинтестинално пореметување (пр, гадење, повраќање, дијареја, сува уста, анорексија)

Многу ретко: акутен панкреатитис

### **Ренални и уринарни пореметувања**

Често: ренално оштетување

Ретко: интерстицијален нефритис

Можна е појава и влошување на симптомите на уринарна опструкција (простатична хипертрофија, хидронефроза, уретеростеноза)

Непозната честота: зголемено ниво на натриум во урина, зголемено ниво на уреа во крвта, бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.5).

### **Кожни и поткожно ткивни пореметувања**

Помалку често: пруритус, реакции на кожа и слузница (пр. Булозна еритема, уртикарија, пурпура, еритема мултиформе, булозен пемфигус, ексфолиативен дерматитис, ангиоедем, фотосензитивни реакции)

Многу ретко: Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза

Непозната честота: акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) и исип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).

### **Мускулоскелетни и сврзно ткивни пореметувања**

Помалку често: мускулна спазма, мускулна слабост

Непозната честота: случаи на рабдомиолиза биле пријавени, најчесто со сериозна хипокалемија (видете дел 4.3).

### **Метаболни и нутритивни пореметувања**

Често: дисбаланс на електролитите и течностите (пр. хипокалемија, хипонатремија, метаболна алкалоза поврзана со хипонатремија и/или хипокалемија, хипохлоремија (особено во случај на рестриција на натриум хлорид), хипокалцемија, хипомагнезмија, хиперурикемија, хиповолемија, дехидратација).

Ретко: хипергликемија, тетанија

Многу ретко: гихт

Непозната честота: хиперлипидемија, pseudo-Bartter синдром (поврзан со злоупотребата и/или долготраен третман со фуросемид).

### **Васкуларни пореметувања**

Често: хипотензија, ортостатска хипотензија

Ретко: васкулитис

Не е познато: хипертензија, тромбоза, циркулаторен колапс



### Општи пореметувања и состојби на местото на администрација

Ретко: пирексија

Непозната честота: жед, омалаксаност, замор

### Пореметувања на имунолошкиот систем

Ретко: сериозни анафилактични и анафилатоидни реакции како што е анафилактичен шок

Непозната честота: влошување или активирање на системски лупус еритематозус

### Хепатобилијарни пореметувања

Многу ретко: интрахепатална холестаза

Можна е појава на хепатична енцефалопатија кај пациенти со хепатоцелуларна инсуфициенција (видете дел 4.3).

### Психијатриски пореметувања

Помалку често: конфузија

Непозната честота: апатија

### Пореметувања во лабораториските тестови

Често: зголемувања на BUN или на серумскиот креатинин

Многу ретко: зголемени хепатални трансминази

### Ендокрини пореметувања

За време на лекување со фуросемид, може да се намали толеранцијата кон глукозата и да се јави хипергликемија. Ова може да предизвика пореметување на метаболниот статус кај пациентите со манифестен дијабетес мелитус. Латентниот дијабетес мелитус постои можност да премине во манифестен.

### Конгенитални и наследни генетски дефекти

Непозната честота: зголемен ризик од постојан ductus arteriosus во случаи каде фуросемид се дава кај недоносени новороденчиња во текот на првите недели од животот.

### Дополнителни информации

Електролитниот дисбаланс може да биде предизвикан од пореметувања кои претходно постоеле (пр. хепатоцироза, срцева слабост), истовремена употреба на одредени лекови (видете дел 4.5) и исхрана.

Во случај на прекумерна диуреза, можно е да се појават кардиоваскуларни пореметувања, како и хемоконцентрација посебно кај постарата популација.

Нефролитијаза и/или нефрокалциноза може да се развие кај недоносени новороденчиња третирани со фуросемид.



Кај недоносени новороденчиња со синдром на респираторен дистрес, третманот со фуросемид може да го зголеми ризикот од постојан ductus arteriosus во текот на првите недели од животот.

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Клиничката слика на акутното и хроничното предозирање зависи, пред се, од степенот и последиците од загубата на електролити и течности пр. хиповолемијата, дехидратацијата, хемоконцентрацијата, срцевите аритмии кои се резултат на прекумерна диуреза. Симптомите на овие пореметувања вклучуваат: сериозна хипотензија (која доведува до шок), акутна ренална слабост, тромбоза, состојби на делириум, флацидна парализа, апатија и конфузија.

Поради тоа, третманот при предозирање треба да опфаќа надоместување на изгубените течности и корекција на електролитниот дисбаланс. Паралелно со превенцијата и третманот на сериозните компликации кои произлегуваат од ваквите пореметувања како и од другите ефекти во организмот, за овој тип на корективни мерки можно е да биде потребен општ или специфичен интензивен медицински надзор и терапија.

Специфичен антидот за фуросемид не постои. Ако настанала ингестија пред само неколку моменти, потребно е да се направи напор да се оневозможи понатамошната системска апсорпција на активната супстанција со превземање на мерки како што се гастрична лаважа или примена на сретства кои ја намалат апсорпцијата (пр. активен јаглен).

#### Итни мерки кои треба да се превземат во случај на анафилактичен шок

На првите знаци (пр. кожни реакции како што се уртикарија или црвенило, немир, главоболка, ненадејно прекумерно потење, гадење, цијаноза):

- треба да се оневозможи дилатација на вената (да се направи влез во вена)
- како дополнување на другите вообичаени итни мерки, потребно е да се стави пациентот во положба со главата и градите свртен надолу, да се обезбеди проодност на дишните патишта, примена на кислород!



- Доколку е потребно, треба да се воведат интензивна нега (дополнително да се даде норадреналин, надоместување на волуменот, глукокортикоиди).

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: диуретици на Хенлеова петелка, сулфонамиди, монокомпонентни лекови

АТС код: C03CA01

### Механизам на дејство и фармакодинамија

Хемиски, фуросемид е 4-хлоро-N-фурфурил-5-сулфамоилантранилна киселина.

Тој е еден од најмоќните диуретици. Делува долж асцендентниот крак на Хенлеовата петелка во нефронот. Општо мислење е дека го инхибира транспортот на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  јоните, со дејството што го врши врз луминалната страна од епителните клетки на нагорниот дел од Хенлеовиот јазол. Реапсорпцијата на овие јони се прекинува со што се зголемува нивната екскреција; истото се случува со калциумовите и магнезиумовите јони. Механизмот на диуретичното дејство е базиран на екскрецијата на електролити за кои е врзана водата. Студија која вклучува мала група на доброволци открила дека натриуретичното дејство на пероралниот и интравенскиот фуросемид е поголемо кај мажи одколку кај жени.

Фуросемид акутно ја зголемува екскрецијата на мочна киселина; меѓутоа, по долготрајна употреба, може да се јави хиперурикемија поради "конкурентна" за истиот транспорт во проксималната тубула (што резултира од намалена екскреција на мочна киселина).

Фуросемид го зголемува бубрежниот проток на крв, кој е важен кај диурезата. Се верува дека ова е поради дејството на простагландините како нестероидни антиревматици што ги инхибира простагландините да го намалат диуретичното дејство на фуросемид.

Акутните дејства на фуросемид исто така вклучуваат дилатација на системските вени и, како последица, задржување на големи количества на крв во венскиот систем, што брзо намалување на пулмонарниот капиларен притисок и лево срцево полнење (преоптоварување). Ова дејство се јавува пред диуреза, што може да биде пресудно во итни случаи, пр. при пулмонарен едем. Раното венодилататорно дејство на диуретикот е поради ослободувањето на простагландин; почетното пресорно дејство, што се манифестира како зголемување на периферниот васкуларен отпор, е поради ренин-ангиотензинскиот систем. Фуросемид го успорува транспортот на гликоза во масното ткиво; тој ја инхибира фосфорилацијата на гликозата и гликолизата во скелетните мускули. Тој очигледно инхибира неколку важни гликолитички ензими



(пируват киназа, хексокиназа, фосфофруктокиназа). Негативното дејство врз метаболизмот на гликозата е многу помало со фуросемид одколку со тиазидни диуретици.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Приближно 60% од дозата се апсорбира после перорална администрација на фуросемид.

Максималните плазматски концентрации при нормални дози се движат од 2,3 до 25,6  $\mu\text{g/ml}$ . Плазматската концентрација се намалува бифазно: полуживотот на првата фаза изнесува 7 минути и на втората фаза 30 до 120 минути. Тој е продолжен при конгестивна срцева инсуфициенција и бубрежна инсуфициенција (при сериозна инсуфициенција тој изнесува 4 до 6 часа), кај постари пациенти и кај предвремено родени деца.

Почетокот на диурезата е во тек на еден час; максималното дејство се јавува 6 до 8 часа по перорална администрација.

По интравенска употреба, почетокот на диурезата е во тек на 5 минути; максималното дејство се јавува после 20 до 60 минути; дејството исчезнува 2 часа по администрацијата.

Според одредени истражувачи, храната ја намалува биорасположивоста на фуросемид. Апсорпцијата кај компензираните пациенти е поголема од таа забележана кај не-компензираните пациенти.

Апсорпцијата на пероралниот фуросемид може да биде значително успорена кај пациенти со хепатална цироза; во вакви случаи се препорачува интравенска администрација.

### Дистрибуција

91 до 99% од фуросемид е врзан за плазматските протеини. Врзувањето за протеините е намалено кај пациенти со уремија, нефротски синдром, хепатална цироза, хипоалбуминемија и хипербилирубинемемија исто како и кај постари. Фуросемид ја преминува плацентата; тој минува во мајчиното млеко. Волуменот на дистрибуција кај возрасни се движи од 0,18 до 0,7 L/kg; тој е зголемен кај пациенти со хепатална цироза и нефротски синдром. Кај новороденчиња на возраст од 1 ден до 4 месеци, волуменот на дистрибуција приближно изнесува 0,24 L/kg.

### Метаболизам

Фуросемид се метаболизира во хепарот.

Негови главни метаболити се глукурониди (ацил глукуронид). Мал дел од него се метаболизира во хепарот во 4-хлоро-5-сулфамоилантранилна киселина, која исто така може да се најде во урината ако се администрираат големи дози од лекот.

### Екскреција

Фуросемид и неговите метаболити брзо се екскретираат низ бубрезите со гломеруларна филтрација и проксимална тубуларна секреција. Приближно



60% од фуросемид се елиминира непроменет и 20% како глукурониди. Помалку од 10% се екскретира со жолчката и преку цревата. Клиренсот на фуросемид е 2 ml/min/kg. Тој е значително намален кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, кај постари пациенти и кај предвремено родени деца. Само мали количини на фуросемид може да се елиминираат со хемодијализа. Пробеницид значително го намалува бубрежниот клиренс на фуросемид и неговите метаболити.

### 5.3 Предклинички податоци за безбедноста

#### Акутна токсичност

Акутната токсичност на фуросемид била одредена кај глвци, стаорци и кучиња. Кај сите три вида, пероралната LD<sub>50</sub> надминувала 1000 mg/kg додека интравенската LD<sub>50</sub> се движела од 300 до 680 mg/kg.

#### Долготрајна токсичност

Кај кучиња, шест-месечна употреба на 10 mg/kg предизвикала калцификација и оштетување на бубрежниот паренхим. Кај стаорци, долготрајната употреба на 50 mg/kg фуросемид резултирала со тубуларна дегенерација.

#### Тератогеност, карциногеност и мутагеност

Зголемување на инциденцата на абортуси и необјаснети смртни случаи на бремени женски животни биле забележани во студија која вклучувала глвци, стаорци и зајци (25 и 50 mg/kg). Ниеден од бремените зајци не преживеал по администрација на дози повисоки од 100 mg/kg. Фуросемид предизвикал зголемена инциденца на хидронефроза кај фетусот.

Карциногеноста на фуросемид била проучувана кај глвци и стаорци. Мало но статистички сигнификантно зголемување на инциденцата на карцином на млечните жлезди било забележано кај женски глвци при доза 17,5 пати поголема од максималната човечка доза (600 mg/ден).

Мутагеноста на фуросемид била проучувана кај различни модели. Хромозомско оштетување било забележано само во клетките на кинески хрчак.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Колоидна анхидридна силика, пченкарен скроб, лактоза монохидрат, магнезиум стеарат, натриум скроб гликолат, талк, желатин.

### 6.2 Инкомпатибилност

Не постои.



### **6.3 Рок на траење**

5 години

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

### **6.4 Начин на чување**

**Лекот се чува на места недостапни за деца.**

Лекот се чува на температура до 25°C, заштитен од светлина.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Шишенце (кафеаво цевкасто стакло, хидролитички тип III) со 20 таблети, од кои секоја содржи по 500 mg фуросемид; во картонска кутија.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување**

Нема посебни барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33., Скопје, Р. Северна Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

15-9535/14

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

25.12.1995 год. – 15.04.2015 год., Скопје, Р. Северна Македонија

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај 2021 година.

