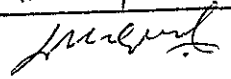


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 115585/02.02.02	
622/11.06.02	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FUROSEMID - MILVE

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Съдържание на 1 таблетка :

Фуросемид (Furosemide) - 40,0 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Едем, дължащ се на чернодробно или бъбречно заболяване, сърдечна недостатъчност; оток вследствие изгаряния; хипертония и хипертонични кризи.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките Фуросемид се прилагат перорално.

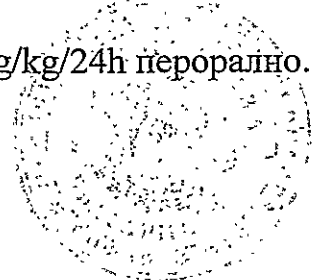
При възрастни:

- При отоци от бъбречен, чернодробен и сърдечен произход се прилага орално: в начална доза 40 mg, а при липса на диуретичен ефект дозата се повтаря след 6 h до 160 mg максимално. Дневната поддържаща доза се движи обикновено между 40 и 80 mg. Денонощни дози над 120 mg се разделят на 2-3 приема през равни интервали от време.

- За лечение на артериалната хипертония Фуросемид се прилага самостоятелно или в комбинация с други средства в ниски перорални дози - от 10 до 20 mg дневно или по 40 mg/48 h.

- При хронична бъбречна недостатъчност в началото Фуросемид се прилага перорално в доза 250 mg. При слаб диуретичен ефект дозата може да се увеличава с 250 mg през 4- 6 h. Максималната денонощна доза при възрастни е 2000 mg.

При деца Фуросемид се прилага в доза от 1 до 3 mg/kg/24h перорално.



4.3. *Противопоказания*

Свръхчувствителност към Фуросемид и сулфонамиди. Дигиталисова интоксикация, остро отравяне със салицилати, бъбречна недостатъчност вследствие отравяния с нефротоксични и хепатотоксични вещества.

Тежката хипокалиемия, хипонатриемия и хиповолемиа, респ. свързаната с нея артериална хипотония, са противопоказни за приложение на Фуросемид до възстановяване на водно-електролитния баланс и нормализиране на артериалното налягане. С повишено внимание Фуросемид да се прилага при увреждане на слуха, микционни смущения.

4.4. *Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба*

Преди започване на терапия с Фуросемид трябва да се отстранят съществуващи хипокалиемия, хипонатриемия, хиповолемиа, хипотония. По време на лечението се препоръчва диета богата на калий. Трябва да се проследяват нивата на серумния холестерол и LDL.

4.5. *Лекарствени и други взаимодействия*

Aspirin

Аспирин и фуросемид се конкурират за мястото на елиминиране в бъбреците, поради което при пациенти приемащи високи дози салицилати и фуросемид е възможно да се развие салицилатна токсичност.

Verpidil

Аритмии (Torsades de pointes) се наблюдават най-често при приемането на бепридил от пациенти с хипокалиемия, следствие приемането на диуретици.

Цефалоспорини

При комбинирането на цефалоспорини и фуросемид е възможно развитието на нефротоксичност.

Epoprostenol

При едновременното прилагане на епопростенол и фуросемид в началото на терапията се наблюдава намален клирънс на фуросемид.



Ethacrynic acid

При приемането на етакринова киселина и фуросемид се наблюдава повишена честота на случаите с ототоксичност, поради което комбинирането на двата препарата не се препоръчва.

Phenytoin и Fosphenytoin

При комбинирано прилагане на фенитоин или фосфенитоин и фуросемид се наблюдава намаляване гастроинтестиналната абсорбция и намаляване на диуретичния ефект на фуросемид.

Lithium

Наблюдавани са случаи на повишено отделяне на натрий, намалена екскреция на литий и симптоми на литиева токсичност. От особено значение са пациенти на диета бедна на натрий, което води до понататъшно намаляване на литиевата екскреция.

Metformin

При едновременно приложение на метформин и фуросемид може да се наблюдава повишаване на серумните концентрации на фуросемид. Внимателно трябва да се проследява кръвната захар при тези пациенти. Наблюдава се повишаване на максималната плазмена концентрация и AUC на метформин, докато максималната плазмена концентрация и AUC на фуросемид са намалени.

Succinylcholine

Фуросемид може да потенцира нервно-мускулната блокада предизвикана със сукцинилхолин.

При комбинирано прилагане със сърдечни гликозиди хипокалиемията засилва чувствителността на миокарда към дигиталисовите продукти.

Приемането на храна намалява максималната плазмена концентрация на Фуросемид и удължава времето за нейното достигане, като бионаличността на Фуросемид намалява с 30 %.

4.6. Бременност и кърмене

При бременни Фуросемид да се прилага след преценка на евентуалната полза и потенциалния риск. При кърмачки трябва да се има предвид, че продуктът преминава в млякото и потиска лактацията. В такива случаи се препоръчва да се спре кърменето.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

При водачи на моторни превозни средства и обслужващ персонал на машини Фуросемид може да наруши годността за участие в професионалната им дейност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Хематологични нарушения (тромбоцитопения, левкопения, анемия), кардиоваскуларни (ортостатична хипотония), ЦНС ефекти (парестезии, вертиго), гастроинтестинални (гадене, диария), повишаване серумните нива на липидите, нефротоксичност и нефролитиаза, жълтеница, нарушено виждане, пруритуси, фотосенситивни реакции и дерматити. При продължително прилагане на Фуросемид във високи дози е възможно развитие на хипокалиемия, хипонатриемия, хиповолемия и други нарушения на водно-електролитния баланс. Той може да предизвика хиперурикемия, метаболитна алкалоза.

4.9. Предозиране

Може да настъпи значителна загуба на течности и електролити, дехидратация до хиповолемичен шок, със спад на артериалното налягане и централното венозно налягане, ритъмно-проводни нарушения, чревна пареза, бъбречна недостатъчност. Лечението включва вливания на водно-електролитни разтвори, корекция на диселектролитемията и алкално-киселинното равновесие, приложение на Допамин при необходимост; бъбречно-заместителна терапия (хемодиализа, хемофилтрация и други при необходимост).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група - АТС - С03СА01

Лекарствен продукт - мощен (бримков) диуретик.

Фуросемид е мощен диуретик, производно на антраниловата киселина.

Химичното му име е 4-хлоро-N-фурфурил-5-сулфамоил-антраниловата киселина.



Фуросемид инхибира реабсорбцията на натриеви и хлорни йони в асцендентното рамо на бримката на Хенле в бъбреците и по този начин повишава екскрецията на вода.

Фуросемид увеличава екскрецията на калиеви йони в дисталните ренални тубули като упражнява директен ефект върху електролитния транспорт на проксималните тубули. Фуросемид не потиска карбоанхидраза и не е алдостеронов антагонист (2). Диурезата, предизвикана от фуросемид води до увеличаване на екскрецията на натриеви, хлорни, калиеви йони, водород, калциеви, магнезиеви йони, амоняк, бикарбонатни и фосфатни йони. Екскрецията на хлориди превъзхожда тази на натриеви йони.

При изследване на пациенти с нормална бъбречна функция диуретичния отговор е еднакъв след орално и интравенозно приложение на еднакви дози фуросемид. При едно изследване в уремични пациенти обаче, диурезата и уринната екскреция на натрий и хлориди е била по-голяма след интравенозно приложение в сравнение с орално при еднакви дози.

При много голяма загуба на калий, водород, хлориди може да се достигне до метаболитна алкалоза. рН на урината се понижава след приложение на фуросемид; обаче се увеличава екскрецията на бикарбонати при някои болни може да доведе до повишаване рН на урината. Ниски дози фуросемид улесняват задръжката на пикочна киселина, докато по-големи интравенозни дози могат да предизвикат временна урикозурия.

Максималната диуреза и загуба на електролити е по-голяма с фуросемид, отколкото с тиазиди или други диуретици с изключение на етакринова киселина. Ефектът на фуросемид е независим от алкално-киселинното равновесие на организма (2,5).

Фуросемид има известен бъбречен вазодилаторен ефект; бъбречното съпротивление намалява, като се увеличава бъбречния кръвен ток. Временно, но съществено се увеличава и скоростта на гломерулна филтрация, като



намалява периферното съдово съпротивление и се увеличава периферния венозен капацитет. Когато при болни с хронична бъбречна недостатъчност се прилагат големи дози фуросемид, скоростта на гломерулна филтрация може временно да се увеличи.

Фуросемид се използва за лечение на отоци, свързани със застойна сърдечна недостатъчност. Ефективен е при някои пациенти, които не отговарят или са станали рефрактерни на други диуретици и/или в големи дози при пациенти със значителна степен на бъбречна недостатъчност, дори когато скоростта на гломерулна филтрация е по-малка от 5 ml/min. Поради различната степен на резорбция от гастроинтестиналния тракт диуретичния отговор при уремично болни е по-слаб след перорално приложение в сравнение с интравенозно. Фуросемид трябва да се използва с внимание при лечение на отоци свързани с нефрозен синдром и чернодробна цироза. Ако се предположи наличие на метаболитна алкалоза е необходимо включване на калий-съдържаща диета, калиеви препарати или калий-съхраняващи диуретици преди лечение с фуросемид.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

В изследване при пациенти с нормална бъбречна функция, около 60% от еднократна орална доза от 80 mg (2 таблетки) фуросемид се резорбират през гастроинтестиналния тракт, като следват кинетика от първи порядък със скорост на резорбция k_a от $2,33 \pm 0,93 \text{ h}^{-1}$ и дълго време на освобождаване и навлизане в мястото на резорбиране (lag-time около 6,45 min) . Оралната относителна бионаличност е $83 \pm 14\%$. В различни литературни източници се съобщават и по-ниски стойности за бионаличност 45 – 70%, което се дължи на интер- и интраиндивидуалните различия в клирънса на фуросемид, което

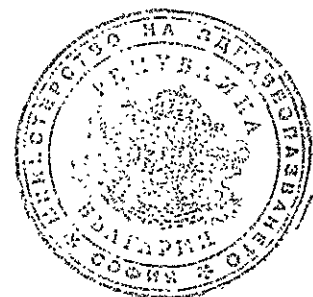


се отразява пряко при определяне на неговата бионаличност. Когато се прилага при възрастни на гладно същата доза от лекарството (80 mg) концентрации в серума се появяват след 10 минути, достигат се максимални концентрации от 2,3 $\mu\text{g/ml}$ за 60 – 80 минути като се изчиства почти напълно от серума за 4 часа. Когато същата доза се даде след хранене, серумните концентрации на фуросемид нарастват бавно до максимални от около 1 $\mu\text{g/ml}$ след 2 часа, като тези концентрации присъстват 4 часа след приема. Диуретичният отговор обаче настъпва независимо дали лекарството е дадено с храна или на гладно. При друго изследване, скоростта и степента на резорбция варират значително когато 1 g фуросемид се приложи орално при уремично болни. Средно около 76% от дозата се резорбира, което се изисква за постигане на максимална диуреза и се съобщава, че степента на отговор не корелира нито с максималните, нито със средните серумни концентрации на лекарството (3, 4).

Диуретичният ефект на орално приложения фуросемид се наблюдава след 30 минути до 1 час, а максималният ефект в първия до втори час. Продължителността на действие е 6 – 8 часа. Максимален хипотензивен ефект не може да се установи няколко дни след започване на терапия с фуросемид. При болни с тежки увреждания на бъбречните функции диуретичният ефект се удължава.

Разпределение

Малко са данните относно разпределението на фуросемид в организма. Лекарството преминава през плацентата и се разпределя в кърмата. Около 95% се свързва с плазмените протеини при нормални и азотемични болни.



Елиминиране

При болни с нормална бъбречна функция, малко количество фуросемид се метаболизира в черния дроб до дефурфурилиран дериват, 4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid. Фуросемид и неговите метабилити се екскретират бързо в урината чрез гломерулна филтрация и секреция от проксималните тубули. При пациенти с нормална бъбречна функция около 50% от оралната доза и 80% от парентералната се екскретират с урината за 24 часа. Около 69-97% от тези количества се екскретират през първите 4 часа. Останалото количество от лекарството се елиминира чрез бъбречни механизми включващи разграждане в черния дроб и екскреция на непроменено лекарство чрез изпражненията. При пациенти със значителни бъбречни увреждания без чернодробни заболявания се увеличава нереналния клирънс на продукта, така, че до 98% от лекарството се отстранява чрез плазмата за 24 часа. Един болен с уремия и чернодробна цироза елиминира само 58% от дозата за 24 часа. Не се отстранява чрез хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху бременни животни са с противоречиви резултати. Има данни, че фуросемид причинява нежелани реакции, когато е приложен през първото тримесечие на бременността, но приложен през второто и третото тримесечие не причинява нежелани ефекти върху плода и новороденото. Фуросемид не повлиява количеството на амниотичната течност (Briggs et al, 1998).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества, mg:

Lactose monohydrate	-	25,5
Wheat starch	-	18,5
Cellulose microcrystalline (Avicel PH 101)	-	5,0
Maltodextrin (Lycatab DSH)	-	6,0
Talc	-	3,0
Magnesium stearate	-	1,0
Silica colloidal anhydrous (Aerosil 200)	-	1,0
Purified water	-	25,0

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години от датата на производство

6.4. Специални условия за съхранение

На сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

6.5.1. Първична опаковка

- 25 таблетки се опаковат в блистери от твърдо ПВХ -но фолио и алуминиево фолио.

Върху алуминиевото фолио са отпечатани означения съгласно Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.

- 50 таблетки се опаковат в блистери от твърдо ПВХ-но фолио и алуминиево фолио.

Върху алуминиевото фолио са отпечатани означения съгласно Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.



6.5.2. Вторична опаковка

- 2 блистера по 25 таблетки се поставят в сгъваема картонена кутия, изработена от едностранно пигментно покрит картон.

Върху кутията се отпечатват означения съгласно Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.

В кутията се поставя листовка с указания за употреба, изготвена съгласно изискванията на Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.

- 50 блистера по 50 таблетки се поставят в сгъваема картонена кутия, изработена от едностранно пигментно покрит картон.

Върху кутията се отпечатват означения съгласно Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.

В кутията се поставят листовки с указания за употреба, изготвена съгласно изискванията на Наредба 7/22.06.2000 г. на МЗ.

6.5.3. Транспортна опаковка

Каса от трипластов вълнообразен картон.

6.6. *Препоръки при употреба*

Продуктът да не се употребява след изтичане срока на годност отбелязан върху опаковката.

Да се съхранява на недостъпни за деца места!

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Фармацевтични заводи Милве” АД
гр.Бяла Слатина, Промислена зона

8. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Е РЕГИСТРИРАН

Русия

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ В БЪЛГАРИЯ:

Рег. № 940 1067

18.06.2002 г.

