

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**26.01.2015 № 32**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/14198/01/01**

**ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.11.2015 № 724**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ФУРОСТІМ**  
**(FUROSTIM)**

**Склад:**

*діючі речовини:* 1 капсула містить спіронолактону 50 мг і фуросеміду 20 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, повідон, магнію стеарат;

*оболонка капсули желатинової містить:* метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), гліцерин, кремнію діоксид, натрію лаурилсульфат, кислота оцтова льодяна, желатин.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверда желатинова капсула № 2 з прозорою кришкою та корпусом, що містить однорідний порошок частково спресований білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Діуретичні комбіновані засоби. Фуросемід у комбінації з калійзберігаючими препаратами. Код АТХ С03Е В01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Фуростім – комбінований препарат, який містить сечогінний засіб короткої дії фуросемід та антагоніст альдостерону тривалої дії спіронолактон.

Фуросемід є петльовим діуретиком швидкої дії, що має відносно сильний та короткочасний діуретичний ефект. Фуросемід блокує Na+K+2Cl-котранспортер, 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 інгібування 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 каналцевої секреції калію. Також підвищується екскреція іонів кальцію та магнію. Фуросемід спричинює дозозалежну стимуляцію системи ренін–ангіотензин–альдостерон. При серцевій недостатності фуросемід призводить до гострого зменшення серцевого переднавантаження (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 відносно катехоламінів, яка збільшена у хворих 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.

Дозозалежне збільшення діурезу та натрійурезу спостерігалось у здорових добровольців, які отримували фуросемід у дозах 10-100 мг.

Спіронолактон є конкурентним антагоністом альдостерону. Він впливає на дистальні канальці нирок.

Через блокаду альдостерону пригнічує затримку води та  $\text{Na}^+$  та сприяє утриманню  $\text{K}^+$ , що не тільки підвищує екскрецію  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$ , та знижує екскрецію  $\text{K}^+$  з сечею, а й знижує екскрецію  $\text{H}^+$ . У результаті цього сечогінний ефект чинить також гіпотензивну дію.

*Фармакокінетика.*

Оскільки препарат комбінований, фармакокінетика не досліджувалась.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування стійких набряків, якщо вони пов'язані із вторинним гіперальдостеронізмом; лікування станів, що включають хронічну серцеву недостатність і цироз печінки.

Застосування Фуростіму для контролювання артеріальної гіпертензії слід обмежити пацієнтам з вираженим гіперальдостеронізмом. Фуростім призначають, коли титрування складових препарату окремо показує, що даний лікарський засіб є корисним для лікування.

#### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до фуросеміду, спіронолактону, сульфамідів або похідних сульфонамідів, або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Гіповолемія або зневоднення організму (з або без супутньої артеріальної гіпотензії); порушення функції нирок і кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на  $1,73 \text{ м}^2$  площі поверхні тіла; анурія або ниркова недостатність у вигляді анурії, якщо не спостерігається терапевтична відповідь на фуросемід; ниркова недостатність внаслідок отруєння нефротоксичними або гепатотоксичними препаратами або ниркова недостатність, пов'язана з печінковою комою; гіперкаліємія; тяжка гіпокаліємія; тяжка гіпонатріємія; хвороба Аддісона; вагітність або годування груддю .

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Можливе надмірне зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні Фуростіму з серцевими глікозидами, сечогінними, антигіпертензивними засобами або іншими препаратами, що знижують артеріальний тиск, тому необхідна корекція доз вищезазначених засобів.

Помітне зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок відбувається при одночасному застосуванні фуросеміду з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II або при підвищенні їх дозування.

Дозу Фуростіму слід зменшити протягом 3 днів або відмінити його, перш ніж розпочати застосування інгібіторів АПФ або ангіотензину II або збільшити їх дозу.

При застосуванні Фуростіму у комбінації з солями калію, препаратами, що знижують екскрецію калію, нестероїдними протизапальними засобами або інгібіторами АПФ може збільшитися концентрація калію у сироватці крові і виникнути гіперкаліємія.

Токсичні ефекти нефротоксичних препаратів можуть підвищуватися при супутньому застосуванні сильнодіючих діуретиків, таких як фуросемід.

Фуростім і сукральфат не слід приймати протягом 2 годин один після одного, оскільки сукральфат зменшує абсорбцію фуросеміду з кишечника і, таким чином, зменшує його ефект.

Фуросемід зменшує виведення солей літію та може призводити до збільшення рівня літію у сироватці крові, результатом чого є підвищений ризик токсичності літію, включаючи більший ризик виникнення кардіотоксичних та нейротоксичних ефектів літію. Тому рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію у пацієнтів, які отримують дану комбіновану терапію.

*Рисперидон.* Слід виявляти обережність та ретельно зважувати ризик та користь перед тим, як прийняти рішення про проведення комбінованої терапії або одночасного застосування з фуросемідом або іншими потужними діуретиками.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, таких як індометацин, ацетилсаліцилова кислота, може зменшувати дію Фуростіму і спричинити гостру ниркову недостатність у випадках, коли раніше у пацієнтів були гіповолемія або зневоднення організму.

Під дією Фуростіму може збільшуватися токсичність саліцилату. Фуростім може іноді зменшувати ефекти інших препаратів (наприклад, ефекти антибіотиків і пресорних амінів), іноді посилювати їх дію (наприклад, ефекти ефірів саліцилової кислоти, теофіліну і міорелаксантів типу кураре).

Фуростім може потенціювати ототоксичність аміноглікозидів та інших ототоксичних препаратів. Оскільки це може призвести до необоротних наслідків, ці препарати слід з обережністю застосовувати разом з Фуростімом.

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

Спіронолактон може призвести до підвищення рівня дигоксину.

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

Зменшення ефективності Фуростіму може виникнути після сумісного застосування фенітоїну.

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

Кортикостероїди при одночасному застосуванні можуть спричинити затримку натрію.

Спіронолактон і карбеноксолон можуть послаблювати дію інших лікарських засобів. Щодо цього лакричник у великій кількості діє як карбеноксолон.

Пробенецид, метотрексат та інші лікарські засоби, які, як і фуросемід, підлягають значній канальцевій секреції у нирках, можуть зменшувати ефективність Фуростіму. І 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.

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

Одночасне застосування циклоспорину А та фуросеміду асоціюється зі збільшеним ризиком виникнення подагричного артриту, вторинного відносно гіперурикемії, спричиненої фуросемідом, та порушення ниркової екскреції уратів, спричиненого циклоспорином.

### ***Особливості застосування.***

Спіронолактон, можливо, призводить до голосових змін. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, чий голос важливий для їх роботи (зокрема акторам, співакам, вчителям).

Пацієнти з частковою обструкцією відтоку сечі, наприклад, з гіпертрофією простати або погіршенням сечовипускання, мають підвищений ризик розвитку гострої затримки і потребують ретельного контролю; під час лікування препаратом слід забезпечувати постійний відтік сечі.

Якщо показано, перед початком лікування слід вжити заходів щодо корекції артеріальної гіпертензії або гіповолемії.

Необхідний особливо ретельний моніторинг:

- хворих з артеріальною гіпотензією;
- пацієнтів, які потрапляють до групи особливого ризику внаслідок значного зниження артеріального тиску;
- пацієнтів із латентною або вираженою формою цукрового діабету;
- хворих з подагрою;
- пацієнтів із гепаторенальним синдромом, тобто з функціональною нирковою недостатністю, що асоціюється з тяжким захворюванням печінки;
- пацієнтів із гіпопротеїнемією, наприклад, що асоціюється з нефротичним синдромом (ефект фуросеміду може послаблюватися одночасно з потенціюванням ототоксичності).

Застосування Фуростіму слід уникати при наявності підвищеного рівня калію у сироватці крові.

Супутнє застосування триамтерену, амілориду, домішок калію або нестероїдних протизапальних засобів не рекомендовано через виникнення гіперкаліємії.

З обережністю застосовувати препарат пацієнтам з дефіцитом електролітного балансу.

Регулярний моніторинг натрію, калію, креатиніну сироватки крові та глюкози загалом рекомендується під час терапії Фуростімом.

Особливо ретельного моніторингу потребують пацієнти групи високого ризику розвитку електролітного дисбалансу 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 знадобитися тимчасове припинення терапії Фуростімом.

Частий контроль рівня калію сироватки необхідний хворим з порушеннями ниркової функції і з кліренсом креатиніну нижче 60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла та у разі, коли Фуростім застосовують разом з деякими іншими препаратами, які можуть призвести до збільшення рівня калію.

У пацієнтів, які належали до групи високого ризику 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.

*Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку виведення фуросеміду і спіронолактону повільне.

*Супутнє застосування з рисперидоном*

У дослідженнях рисперидону серед пацієнтів літнього віку з деменцією більш високий рівень летальності спостерігався у пацієнтів, які отримували фуросемід одночасно з рисперидоном, порівняно з пацієнтами, які отримували лише рисперидон або тільки фуросемід. Супутнє застосування рисперидону з іншими діуретиками (головним чином тіазидними діуретиками у низьких дозах) не було пов'язано з аналогічним висновком.

Ніякий патофізіологічний механізм не був встановлений для пояснення цього висновку, і ніякої закономірності для причини летального наслідку не спостерігалася.

Слід виявляти обережність та ретельно зважувати ризики та користь перед тим, як прийняти рішення про застосування такої комбінації або одночасного лікування із застосуванням інших потужних діуретиків.

*Спортсмени.* Фуростім може спричинити позитивний результат допінг-контролю.

Препарат містить метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які можуть спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

*Пацієнти літнього віку.* Фуросемід і спіронолактон повільно екскретуються.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

*Період годування груддю.*

Фуросемід, канренон, метаболіт спіронолактону, потрапляють у грудне молоко, тому Фуростім не слід застосовувати у період годування груддю.

У разі необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю.

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

Зниження психічної активності може послабити здатність керування автотранспортом або іншими механізмами. Особливо це проявляється на початку лікування.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування препаратом слід проводити у тих випадках, коли спостерігається рефрактерність до діуретиків у вигляді монотерапії в рекомендованих дозах.

Цю фіксовану комбінацію застосовують лише тоді, коли титрування складових препарату окремо показує, що даний препарат є корисним для лікування.

*Дорослі:* 1-4 капсули на добу.

Капсули слід ковтати цілими. Препарат краще приймати під час сніданку або обіду, запиваючи великою кількістю рідини (приблизно 1 склянка). Вечірня доза не рекомендується, особливо на початку лікування, через підвищення сечовипускання у цей час.

### ***Діти.***

Дітям препарат не застосовують.

Є дані щодо нефрокальцинозу/нефролітіазу у немовлят.

### ***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) через надмірний діурез. До симптомів цих порушень належать тяжка артеріальна гіпотензія (що прогресує до шоку), гостра ниркова недостатність, тромбоз, марення, периферичний параліч, апатія та сплутаність свідомості.

*Лікування.* Лікування повинно розпочинатися з поповнення втраченої рідини в організмі і корекції електролітного дисбалансу.

Разом з профілактикою та лікуванням тяжких ускладнень внаслідок цих порушень та інших ефектів на організм (наприклад, гіперкаліємії) можуть бути потрібні загальні і конкретні інтенсивні терапевтичні заходи (наприклад, сприяння елімінації калію).

Специфічний антидот відсутній.

Для обмеження подальшого системного поглинання слід провести такі заходи, як промивання шлунка або застосування активованого вугілля.

### ***Побічні реакції.***

Частота для нижчезазначених побічних реакцій невідома (не може бути оцінена за відсутністю даних).

У разі аритмії, втомлюваності або слабкості м'язів (наприклад, в ногах) особливу увагу слід звернути на можливість виникнення гіперкаліємії.

*З боку системи крові:* часто – гемоконцентрація; нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинofilія; дуже рідко – агранулоцитоз, апластична анемія або гемолітична анемія.

Про пригнічення кісткового мозку повідомлялось як про рідке ускладнення, яке потребує відміни препарату.

*З боку нервової системи:* рідко – парестезія; часто – у хворих з гепатоцелюлярною недостатністю може виникнути печінкова енцефалопатія.

*З боку сечовидільної системи:* рівень кальцію у сироватці крові може бути зменшеним; дуже рідко спостерігається тетанія, ниркова недостатність. Збільшене утворення сечі може

збільшити кількість скарг, що надходять від пацієнтів з обструкцією відтоку сечі. Таким чином, може виникнути гостра затримка сечі з можливими вторинними ускладненнями, наприклад, у пацієнтів з порушеннями випорожнення сечового міхура, гіперплазією простати або звуженням уретри. Рідко – тубуло-інтерстиційний нефрит.

*З боку органів слуху:* рідко можливі порушення слуху та дзвін у вухах, хоча зазвичай вони є мимозначними, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, гіпопротеїнемією (наприклад, при нефротичному синдромі) та/або у разі надто швидкого внутрішньовенного введення фуросеміду.

Про випадки глухоти, іноді необоротної, повідомлялося при пероральному або внутрішньовенному застосуванні фуросеміду.

*З боку серцево-судинної системи:* фуросемід може спричинити артеріальну гіпотензію, що, у свою чергу, може призвести до виникнення порушень концентрації та реакції, марення, відчуття тиску у голові, головного болю, запаморочення, сонливості, слабкості, розладів зору, сухості у роті, ортостатичної гіпотензії, аритмії.

*З боку гепатобілярної системи:* в окремих випадках може розвинутися внутрішньопечінковий холестаз, збільшення рівнів печінкових трансаміназ або гострий панкреатит.

*З боку шкіри:* дуже рідко можуть виникати алергічні реакції, такі як шкірні висипання, фотосенсибілізація, васкуліт, гарячка або інтерстиціальний нефрит, що потребує відміни препарату; в окремих випадках можуть виникати реакції з боку шкіри та слизових оболонок, наприклад, свербіж, кропив'янка, інші види висипань на шкірі або бульозні висипання, мультиформна еритема, бульозний пемфігоїд, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ексфолюативний дерматит, пурпура, в окремих випадках – підвищена чутливість до світла (фоточутливість), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) і DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією і системною симптоматикою).

*Метаболічні порушення:* як і після прийому інших діуретиків можливе порушення водно-електролітного балансу внаслідок діурезу після тривалої терапії.

Застосування Фуростіму призводить до збільшеної екскреції з організму натрію й хлору та, як наслідок, рідини. Окрім цього, посилюється екскреція інших електролітів (зокрема калію, кальцію та магнію).

Концентрація калію у сироватці крові може зменшуватися, особливо на початку лікування (внаслідок більш раннього початку дії фуросеміду), хоча, оскільки лікування продовжується, концентрація калію може збільшуватися (внаслідок більш пізньої дії спіронолактону), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Симптоматичні порушення електролітного балансу та метаболічний алкалоз можуть перейти у форму поступово зростаючого електролітного дефіциту. У випадку призначення пацієнтам із нормальною функцією печінки більш високих доз фуросеміду може виникнути гостре погіршення стану пацієнта у результаті великої втрати електролітів.

До попереджувальних симптомів порушень електролітного балансу належать посилене відчуття спраги, головний біль, сплутаність свідомості, судоми м'язів, тетанія, слабкість м'язів, розлади серцевого ритму та симптоми з боку травного тракту.

Попередній метаболічний алкалоз (наприклад, декомпенсований цироз печінки) може ускладнювати терапію фуросемідом. Синдром псевдо-Барттера може виникнути при неправильному застосуванні та/або тривалому застосуванні фуросеміду. Особливо виражене порушення електролітного балансу потребує корекції.

Діуретичний ефект фуросеміду може призвести або сприяти гіповолемії та зневодненню організму, особливо у пацієнтів літнього віку. Для запобігання цьому необхідно компенсувати будь-які небажані втрати рідини (наприклад, внаслідок блювання або діареї, або інтенсивного потовиділення). Суттєве зменшення кількості рідини в організмі може призвести до посилення процесів згортання крові з тенденцією до розвитку тромбозів.

Під час лікування фуросемідом може підвищитися рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Під час тривалої терапії вони зазвичай повертаються до норми протягом 6 місяців.

Переносимість глюкози може зменшуватися у результаті застосування фуросеміду. У пацієнтів із цукровим діабетом це може призвести до погіршення метаболічного контролю; цукровий діабет може перейти із латентної форми у виражену форму перебігу захворювання. Як і при застосуванні з іншими діуретиками, лікування фуросемідом може призвести до тимчасового підвищення рівня креатиніну і сечовини у крові.

Можуть підвищитися рівні сечової кислоти у сироватці крові та виникнути напади подагри.

*З боку імунної системи:* тяжкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції (наприклад, шок) виявляються рідко.

*З боку травного тракту:* можуть виникати незначні побічні реакції такі як нудота, розлади шлунка (блювання або діарея), які не є досить тяжкими, щоб відмінити терапію препаратом.

Спіронолактон може спричинити порушення функції травного тракту (діарею, блювання). Були окремі повідомлення про виникнення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (іноді з кровотечею). Спіронолактон може спричинити загальмованість, сонливість, головний біль, атаксію, сплутаність свідомості, гіперкаліємію.

*З боку репродуктивної системи:* через хімічну подібність зі статевими гормонами спіронолактон може зробити більш чутливими молочні залози до пальптації. Можливі порушення ерекції у чоловіків, менструального циклу у жінок.

Дозозалежні мастодинія і оборотна гінекомастія можливі як у жінок, так і у чоловіків.

Про макулопапульозні та ериматозні шкірні висипання повідомлялося рідко, а також про інші помірні андрогенні прояви, такі як гірсутизм.

*З боку дихальної системи:* рідко спіронолактон може спричинити голосові зміни у вигляді дисфонії (у жінок) та зниження (у чоловіків) або збільшення тембру голосу. У деяких хворих ці зміни зберігаються навіть після припинення лікування препаратом.

**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 капсул у блістері. По 3 блістери у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

С.К. Лабормед-Фарма С.А. / S.C. Labormed-Pharma S.A.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

44В Теодор Палладі, 3-ій район, Бухарест, код 032266, Румунія / 44B Theodor Pallady, 3<sup>rd</sup> district, Bucharest, code 032266, Romania.

**Дата останнього перегляду. 04.11.2015**