

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Yurinex[®], 1 mg, tablete

INN: bumetanid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1 mg bumetanida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Okrugle tablete, skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Yurinex je indikovao kod odraslih pacijenata u terapiji edema koji prate kongestivnu srčanu insuficijenciju, hepatičnu cirozu i oboljenje bubrega (uključujući nefrotski sindrom).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajeno doziranje je 0,5*- 2 mg dnevno, primenjeno kao pojedinačna doza ili u podeljenim dozama. Doza se, ukoliko je neophodno, može povećati i potrebno ju je pažljivo korigovati u zavisnosti od terapijskog odgovora.

*Kako se tablete leka Yurinex ne mogu podeliti, doze bumetanida manje od 1 mg, odnosno doze između 1 mg i 2 mg, ne mogu se postići pomoću ovog leka.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena bumetanida kod dece, s obzirom na to da postoje ograničeni podaci o bezbednosti, efikasnosti i doziranju u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Preporuke za doziranje su iste kao kod odraslih, ali potrebno je uzeti u obzir da se bumetanid generalno kod starijih pacijenata sporije eliminiše. Potrebno je podešavanje doze do postizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U zavisnosti od stepena oštećenja funkcije jetre ili bubrega, potrebno je podešavanje doze u skladu sa terapijskim odgovorom pacijenta i željenim kliničkim dejstvom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na bumetanid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Izraženo smanjenje koncentracije elektrolita
- Perzistentna anurija
- Hepatička encefalopatija, uključujući komu.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre

Oprez je potreban prilikom primene bumetanida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Hipotenzija

Savetuje se oprez pri primeni bumetanida kod pacijenata sa hipotenzijom.

Poremećaj ravnoteže elektrolita

Može doći do poremećaja ravnoteže elektrolita i tečnosti (videti odeljak 4.8), pa ukoliko je neophodno treba primeniti terapiju nadoknade tečnosti i elektrolita.

Neophodno je redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hipomagnezemija

Primena inhibitora protonске pumpe može dovesti do hipomagnezemije. Ukoliko se bumetanid primenjuje istovremeno sa ovim lekovima, hipomagnezemija se može pogoršati, pa je potreban poseban oprez i redovno praćenje koncentracije magnezijuma u serumu.

Hiperurikemija

Kao i drugi diuretici, bumetanid može da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u krvi.

Opstrukcija urinarnog trakta

Bumetanid sa oprezom treba koristiti kod pacijenata sa potencijalnom opstrukcijom urinarnog trakta.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom koji su na terapiji velikim dozama bumetanida prijavljena je pojava intenzivnog i generalizovanog mišićno-koštanog bola. Bol je ponekad praćen grčevima mišića, nastaje 1 do 2 sata nakon primene leka i traje do oko 12 sati. Ponekad je neophodna primena analgetika. Oporavak je potpun i bez oštećenja funkcije bubrega. Uzrok pojave mišićno-koštanog bola nije poznat, ali se smatra da nastaje usled promene u gradijentu koncentracije elektrolita na nivou ćelijske membrane. Kliničko iskustvo je pokazalo da je incidenca ovog neželjenog dejstva manja, ako se primeni početna dnevna doza od 5 do 10 mg i nakon toga postepeno povećava do 20 mg (ili više) na dan, podeljeno u dve doze. Ukoliko se koristi doza veća od 10 mg dnevno neophodno je mišljenje lekara specijaliste. Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji su na terapiji velikim dozama bumetanida moraju biti podvrgnuti stalnom bolničkom nadzoru.

Savetuje se oprez pri primeni bumetanida kod pacijenata sa teškim ili progresivnim oštećenjem funkcije bubrega ili sa povećanim vrednostima uree/azota iz uree u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN) ili kreatinina u krvi.

Dijabetes

Potrebno je periodična analiza urina i praćenje koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetes melitusom i pacijenata kod kojih postoji sumnja na dijabetes (latentni dijabetes) s obzirom na to da bumetanid može izazvati hiperglikemiju (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Preosetljivost

Kod pacijenata preosetljivih na lekove iz grupe sulfonamida, postoji rizik od reakcije preosetljivosti na bumetanid.

Primena leka kod sportista

Bumetanid otkriven u urinu prilikom doping testiranja je razlog za diskvalifikaciju sportista.

Podaci o pomoćnim supstancama

Lek Yurinex tablete sadrže laktozu kao pomoćnu supstancu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antidijabetici

Može biti potrebno prilagođavanje doze hipoglikemika kod pacijenata sa dijabetes melitusom.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija, koja može da nastane pod dejstvom bumetanida, dovodi do povećane osetljivosti na glikozide digitalisa što rezultira njihovim toksičnim dejstvom (nauzeja, povraćanje i aritmije). Neophodno je praćenje koncentracije kalijuma i znakova toksičnosti digitalisa. Treba razmotriti primenu nadoknade kalijuma i manjih doza digitalisa.

Nedepolarizujući neuromuskularni blokatori

Hipokalemija potencira dejstvo nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora (miorelaksanasa).

Litijum

Bumetanid smanjuje klirens litijuma što dovodi do povećanja koncentracije litijuma u serumu, zbog čega je za vreme njihove kombinovane primene, neophodno stalno praćenje koncentracije litijuma. Po potrebi se primenjuju manje doze litijuma.

Antiaritmici

Kombinovana primena bumetanida sa antiaritmicima klase III povećava rizik od poremećaja ravnoteže elektrolita i pojave kardiotoksičnosti (QT prolongacije, *Torsades de pointes*, kardijalnog aresta). Treba pažljivo pratiti koncentracije elektrolita kao i eventualne simptome aritmije.

NSAIL

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) inhibiraju dejstvo bumetanida. Neophodno je praćenje efekata njihove kombinovane primene (na primer krvnog pritiska, znakova renalne insuficijencije). Diuretici mogu pojačati nefrotoksičnost NSAIL.

Antihipertenzivi i lekovi koji izazivaju posturalnu hipotenziju

Bumetanid može da potencira dejstvo antihipertenzivnih lekova, uključujući diuretike i lekove koji izazivaju posturalnu hipotenziju (npr. triciklični antidepresivi). Hipotenzija se može javiti već pri primeni prve doze.

Lekovi koji snižavaju koncentraciju kalijuma

Hipokalemijsko dejstvo bumetanida se može pojačati primenom drugih lekova koji dovode do smanjenja koncentracije kalijuma.

Aminoglikozidi

Istovremena primena diuretika poput bumetanida sa aminoglikozidima može povećati ototoksični efekat aminoglikozida.

Probenecid

Probenecid inhibira tubularnu sekreciju bumetanida smanjujući na taj način natriurezu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primenjen u toku trudnoće bumetanid može imati štetan farmakološki uticaj na razvoj ploda ili novorođenčadi.

Ne preporučuje se primena bumetanida za vreme trudnoće osim ukoliko kliničko stanje majke ne zahteva lečenje bumetanidom. Može se koristiti u slučaju srčane insuficijencije jedino ukoliko moguća korist za majku prevazilazi potencijalni rizik po plod.

Dojenje

Ne preporučuje se primena bumetanida tokom dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedene kliničke studije o uticaju bumetanida na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Bumetanid nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice za vreme terapije što treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava je procenjena analizom objedinjenih podataka iz sprovedenih kliničkih studija i na osnovu spontanog prijavljivanja.

Na osnovu objedinjenih podataka iz kliničkih studija, sprovedenih sa više od 1000 pacijenata koji su uzimali bumetanid, pojava neželjenih dejstava se može očekivati kod otprilike 12% pacijenata.

Najčešće zabeležene neželjene reakcije su glavobolja i poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju, hipohloremiju i hiperkalemiju) koje se javljaju kod približno 4% pacijenata, a praćene su vrtoglavicom (uključujući ortostatsku hipotenziju i vertigo) i umorom kod približno 3% pacijenata.

Poremećaj ravnoteže elektrolita naročito se javlja tokom dugotrajne terapije bumetanidom.

Bubrežna insuficijencija je zabeležena tokom postmarketinškog praćenja.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA klasama sistema organa i prema učestalosti (počev od onog sa najvećom učestalošću). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Postoje sledeće kategorije učestalosti neželjenih dejstava: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	
	Često	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Insuficijencija koštane srži i pancitopenija, trombocitopenija, leukopenija uključujući neutropeniju, anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju, hipohloremiju i hiperkalemiju)	Dehidracija, poremećaj metabolizma glukoze, hiperurikemija i giht
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica (uključujući ortostatsku hipotenziju i vertigo), umor (uključujući letargiju, somnolenciju, asteniju i slabost), glavobolja	Sinkopa
Poremećaji uha i labirinta		Poremećaj sluha
Kardiološki poremećaji		Bol u grudima i nelagodnost
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol i nelagodnost, nauzeja	Povraćanje, dijareja, konstipacija, suva usta i žeđ
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip*, dermatitis i ekcem, urtikarija, svrab, fotosenzitivnost *prijavljene su različite vrste osipa, poput eritematoznog, makulopapularnog i pustuloznog
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog	Spazam mišića, bol i mialgija	

tkiva		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mokrenja	Oštećenje funkcije bubrega (uključujući bubrežnu insuficijenciju)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Periferni edem

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene bumetanida nije ustanovljena kod pedijatrijske populacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U velikim dozama i pri dugotrajnom doziranju, diuretici Henleove petlje mogu dovesti do poremećaja ravnoteže elektrolita, dehidracije i poliurije. Simptomi poremećaja ravnoteže elektrolita obuhvataju suva usta, žeđ, slabost, letargiju, pospanost, konfuziju, gastrointestinalne poremećaje, nemir, bol i grčeve u mišićima i konvulzije.

Primenjuju se opšte terapijske mere za nadoknadu volumena tečnosti i korekciju poremećaja ravnoteže elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Snažni diuretici (Henleove petlje); Sulfonamidski diuretici, monokomponentni
ATC šifra: C03CA02

Bumetanid je snažan diuretik Henleove petlje. Inhibira reapsorpciju soli i elektrolita u ascedentnom delu Henleove petlje i u proksimalnim bubrežnim tubulima. Bumetanid na taj način ostvaruje diuretsko i natriuretsko dejstvo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene bumetanid se skoro potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Nakon oralne primene, bioraspoloživost iznosi 80-95%. Diureza se uspostavlja 30 min do 1 sata nakon primene sa maksimalnim diuretičkim dejstvom između 1 i 2 sata.

Diuretski efekat traje oko 4 sata. Poluvreme eliminacije bumetanida iznosi 1-2 sata nakon peroralne primene doze od 0,5-2 mg. U velikoj količini se vezuje za proteine plazme i izlučuje urinom u nepromenjenom

obliku, što čini oko 50% ukupnog klirensa. Drugih 50%, se metaboliše u jetri i eliminiše putem žuči. Glavni metaboliti su konjugovani alkoholi bumetanida. Nisu pronađeni aktivni metaboliti. Bumetanid ima strmu krivu doza-odgovor.

Kod novorođenčadi i odojčadi eliminacija je sporija nego kod starijih pedijatrijskih pacijenata i kod odraslih, verovatno zbog nezrelosti bubrežne i hepatobilijarne funkcije. Srednje poluvreme eliminacije u serumu smanjuje se tokom prvog meseca života sa 6 sati kod novorođenčadi do 2,4 sata kod odojčadi uzrasta od 1 meseca.

Srednje poluvreme eliminacije u serumu je 2,5 sati kod odojčadi mlađe od 2 meseca, odnosno 1,5 sata kod odojčadi uzrasta 2-6 meseci. Prividno poluvreme eliminacije se može produžiti na približno 6 sati (s rasponom do 15 sati) nakon intravenske primene kod prevremeno rođene novorođenčadi ili novorođenčadi rođene u terminu sa respiratornim poremećajima. Podaci za mlađu decu, uključujući novorođenčad i odojčad, nisu dovoljni da bi se donele preporuke za doziranje (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema drugih pretkliničkih podataka značajnih za propisivanje leka, osim onih koji su već dati u ostalim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Agar;
Laktoza, monohidrat;
Magnezijum-stearat;
Skrob, kukuruzni;
Polisorbat 80;
Povidon K 25;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži dva blistera sa po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04665-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.10.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.