

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUROSON 40 mg/ 4 mL IM/IV enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Furosemid 40 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 28.40 mg

Sodyum Hidroksit 5.60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Amber renkli cam ampul, berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kronik konjestif kalp yetmezliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavi gerekiyorsa)
- Akut konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu
- Kronik böbrek yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu
- Gebelik veya yanıklara bağlı olan dahil, akut böbrek yetersizliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi
- Nefrotik sendromlara bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavisi gerekiyorsa)
- Karaciğer hastalığı ile bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer aldosteron antagonistleriyle tedavinin desteklenmesi gerekiyorsa)
- Hipertansiyon
- Hipertansif kriz (destekleyici önlem olarak),
- Zorlu diürez desteği

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İstenen etkiyi sağlamak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Furosemid yalnızca oral uygulamanın mümkün veya etkili olmadığı durumlarda (örn. bağırsak emilimi bozukluğunda) ya da eğer hızlı etki gerekiyorsa intravenöz yoldan verilir. Eğer intravenöz tedavi kullanılıyorsa, mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

Optimum etkinlik elde etmek ve kontr-regülasyonu baskılamak için, tekrarlanan bolus enjeksiyonları yerine genellikle devamlı furosemid infüzyonu tercih edilmektedir. Bir veya birkaç akut bolus dozundan sonra takip tedavisi için devamlı furosemid infüzyonunun uygulanmadığı durumlarda, uzun aralarla yüksek bolus dozlarının verildiği bir rejim yerine, kısa aralarla (yaklaşık 4 saat) düşük dozların verildiği bir takip rejimi tercih edilmelidir.

Erişkinlerde, hem intravenöz hem oral uygulama için önerilen maksimum günlük furosemid dozu 1500 mg'dır.

Tedavi süresi endikasyona göre değişmektedir ve hekim tarafından bireysel hasta bazında belirlenir.

Uygulama şekli:

Intravenöz enjeksiyon/infüzyon:

Intravenöz furosemid yavaş enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanmalıdır; 4 mg/dakika hızı aşılmamalıdır. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (serum kreatinin > 5 mg/dl), 2.5 mg/dakika infüzyon hızının aşılmaması önerilmektedir.

Intramüsküler enjeksiyon:

Intramüsküler uygulama, oral veya intravenöz uygulamanın mümkün olmadığı istisnai olgularla sınırlı olmalıdır. İntramüsküler enjeksiyonun pulmoner ödem gibi akut hastalıkların tedavisi için uygun olmadığına dikkat edilmelidir.

FUROSON ampul şırıngada başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

FUROSON, tamponlama kapasitesi olmayan yaklaşık 9 pH değerine sahip bir çözeltidir. Bu nedenle, etkin madde 7'nin altındaki pH değerlerinde çökebilir. Dolayısıyla, eğer bu çözelti seyreltilecek olursa, seyreltilen çözeltinin pH'sının zayıf alkali ile nötral aralıkta olmasına dikkat edilmelidir.

Seyreltici olarak normal serum fizyolojik çözeltisi uygundur. Seyreltilmiş çözeltilerin mümkün olan en kısa zamanda kullanılması önerilmektedir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Kronik böbrek yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu:

Furosemide natriüretik yanıt, böbrek yetersizliğinin derecesi ve sodyum dengesi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir ve bu nedenle bir dozun etkisinin tam olarak öngörülmesi mümkün değildir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, başlangıçtaki sıvı kaybının kademeli olması için dozun dikkatlice titre edilmesi gerekir. Erişkinler için bu, günde yaklaşık 2 kg vücut ağırlığı (yaklaşık 280 mmol Na⁺) kaybına yol açan bir doz anlamına gelmektedir.

Önerilen oral başlangıç dozu, günde 40 mg - 80 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir. Günlük toplam doz, tek doz ya da ikiye bölünmüş dozlar halinde verilebilir.

Diyaliz hastalarında, olağan oral idame dozu günde 250 mg - 1500 mg'dır.

İntravenöz tedavide, furosemid dozu, 0.1 mg/dakika devamlı intravenöz infüzyonla başlanıp, daha sonra infüzyon hızı yanıtı göre her yarım saatte bir kademeli olarak artırılarak belirlenebilir.

Akut böbrek yetersizliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi:

Furosemide başlamadan önce hipovolemi, hipotansiyon ve anlamlı elektrolit ve asit-baz dengesizliği düzeltilmelidir. Mümkün olan en kısa sürede intravenöz uygulama yolundan oral uygulama yoluna geçilmesi önerilmektedir.

Önerilen başlangıç dozu 40 mg olup, intravenöz enjeksiyon olarak verilir. Bu dozun sıvı atılımında arzu edilen artışı sağlamaması halinde, furosemid, 50 mg - 100 mg/saat hızında başlanan devamlı intravenöz infüzyon yoluyla verilebilir.

Nefrotik sendromla bağıntılı sıvı retansiyonu:

Önerilen oral başlangıç dozu, günde 40 mg - 80 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir. Günlük toplam doz, tek doz ya da bölünmüş birkaç doz halinde verilebilir, (bkz. bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:Karaciğer hastalığıyla bağıntılı sıvı retansiyonu:

Furosemid, aldosteron antagonistleri tek başına kullanıldığında yetersiz kaldığı olgularda aldosteron antagonistleriyle tedaviyi desteklemek için kullanılır. Ortostatik intolerans veya elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri gibi komplikasyonlardan kaçınmak için, doz dikkatlice titre edilerek başlangıçtaki sıvı kaybının kademeli olması sağlanmalıdır. Erişkinler için bu, günde yaklaşık 0.5 kg vücut ağırlığı kaybına yol açan bir doz anlamına gelmektedir.

Önerilen oral başlangıç dozu, günde 20 mg - 80 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir. Günlük doz, tek doz ya da bölünmüş dozlar halinde verilebilir. Eğer intravenöz tedavi mutlaka gerekiyorsa, başlangıç tek dozu 20 mg - 40 mg'dır.

Diğer:

Kronik konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu

Önerilen oral başlangıç dozu, günde 20 mg - 80 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir. Günlük dozun iki veya üçe bölünmüş dozlar halinde verilmesi önerilmektedir.

Akut konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu

Önerilen başlangıç dozu, intravenöz bolus enjeksiyonu yoluyla verilen 20 mg - 40 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir.

Hipertansiyon

Furosemid tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Olağan oral idame dozu günde 20 mg - 40 mg'dır. Kronik böbrek yetersizliği ile bağıntılı hipertansiyonda daha yüksek dozlar gerekebilir.

Hipertansif kriz

Önerilen başlangıç dozu 20 mg - 40 mg olup, intravenöz bolus enjeksiyonu yoluyla verilir.

Bu doz, gerektiğinde yanıtı göre ayarlanabilir.

Zehirlenmede zorlu diürez desteği

Furosemid, elektrolit çözeltileri infüzyonlarına ek olarak intravenöz yoldan verilir. Doz, furosemide yanıtı göre değişir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında sıvı ve elektrolit kayıpları düzeltilmelidir. Asit veya alkalen maddelerle zehirlenme durumunda, idrarın sırasıyla alkalizasyon veya asidifikasyonu yoluyla eliminasyon daha da arttırılabilir. Önerilen başlangıç dozu 20 mg - 40 mg olup, intravenöz enjeksiyon yoluyla verilir.

Pediyatrik popölasyon:

Çocuklarda, oral uygulama için önerilen furosemid dozu, maksimum 40 mg günlük doza kadar 2 mg/kg vücut ağırlığıdır. Parenteral uygulama için önerilen furosemid dozu, maksimum 20 mg günlük doza kadar 1 mg/kg vücut ağırlığıdır. Çocuklarda dozaj vücut ağırlığına göre azaltılmalıdır. Çocuklarda maksimum dozlar için, "Pozoloji/uygulama sıklığı" başlığı altına bakınız.

Geriatrik popölasyon:

Demansı olan yaşlı hastalarda doz ayarı dikkatli yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

FUROSÖN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Furosemide ya da FUROSÖN 'un herhangi bir yardımcı maddesine aşırı duyarlılığı olan hastalarda. Sulfonamidlere (örn. sulfonamid antibiyotikler veya sulfonilüreler) alerjik olan hastalar furosemide çapraz duyarlılık gösterebilir.
- Hipovolemi veya dehidratasyonu olan hastalarda.
- Furosemide yanıt vermeyen anürik böbrek yetersizliği olan hastalarda.
- Şiddetli hipopotasemisi olan hastalarda.
- Şiddetli hiponatremisi olan hastalarda.
- Hepatik ensefalopatiyle bağıntılı pre-komatöz ve komatöz durumları olan hastalarda.
- Emziren kadınlarda.

Gebelik sırasında kullanım için, bkz. bölüm 4.6

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdrar çıkışından emin olunmalıdır. Kısmi idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalar (örn. Mesane boşalma bozukluğu, prostat hiperplazisi veya üretra daralması olan hastalarda) artan idrar üretimi şikayetlere neden olabilir ya da şiddetlendirebilir. Dolayısıyla bu hastalar özellikle tedavinin başlangıç evreleri sırasında dikkatli izleme gerektirir.

FUROSON ile tedavi düzenli tıbbi gözetimi gerekli kılmaktadır. Aşağıdaki durumlarda dikkatli takip gereklidir:

- Hipotansiyonu olan hastalarda,
- Kan basıncında belirgin düşmenin özellikle risk altına sokacağı hastalarda, örn., koroner arterlerin ya da beyni besleyen kan damarlarının belirgin stenozu olan hastalar,
- Latent veya manifest diabetes mellitusu olan hastalarda,
- Gut hastalarında,
- Hepatorenal sendromu, yani, şiddetli karaciğer hastalığıyla bağıntılı fonksiyonel böbrek yetersizliği olan hastalarda
- Hipoproteinemisi olan hastalarda (ör. nefrotik sendromla bağıntılı olarak (furosemidin etkisi zayıflayabilir ve ototoksitesitesi artabilir). Dikkatli doz titrasyonu gerekir.
- Prematüre bebeklerde (olası nefrokalsinosis/nefrolithiasis gelişimi; böbrek fonksiyonları takip edilmeli, ultrasonografi uygulanmalıdır.

Furosemid tedavisi sırasında serum sodyum, potasyum ve kreatinin izlenmesi genellikle önerilmektedir; elektrolit dengesizlikleri gelişme riski yüksek olan hastalarda ya da anlamlı ek sıvı kaybı durumunda (örn., kusma, diyare veya aşırı terlemeye bağlı) özellikle yakından izleme yapılması gerekir. Hipovolemi veya dehidratasyonun yanı sıra anlamlı herhangi bir elektrolit ve asit-baz dengesizliği düzeltilmelidir. Bu, furosemid tedavisinin geçici olarak kesilmesini gerektirebilir.

Risperidon ile birlikte kullanım:

Demansı olan yaşlı hastalarda yapılan risperidon plasebo-kontrollü çalışmalarda, sadece furosemid ile tedavi edilen hastalar (67-90 yaşları arası, ortalama 80 yaş; %4.1) veya sadece risperidon ile tedavi edilen hastalara (70-96 yaşları arası, ortalama 84 yaş; %3.1) kıyasla, furosemid ve risperidon ile tedavi edilen hastalardaki (75-97 yaşları arası, ortalama 89 yaş; %7.3) mortalite insidansında artış gözlenmiştir. Diğer diüretikler

(özellikle düşük dozlardaki tiazid diüretikleri) ile birlikte risperidon kullanımı benzer bulgular ile ilişkili değildir.

Bu bulguyu açıklayan hiç bir patolojik mekanizma ve ölüme sebep olan tutarlı bir sebep bulunmamaktadır. Bununla birlikte, gerekli tedbirler alınmalı ve bu kombinasyonun veya diğer etkili diüretikler ile bir arada tedavinin risk ve yararı, kullanıma karar verileceği zaman öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Risperidon ile diğer diüretiklerin birlikte kullanımı sonucu hastalardaki mortalite insidansında hiç bir artış görülmemiştir. Tedaviye bakmaksızın, dehidratasyon mortalite için yüksek bir risk faktörüdür ve bu yüzden demansı olan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Anafilaktik şok durumunda genellikle aşağıdaki acil önlemlerin alınması önerilir:
Terleme, bulantı, siyanoz gibi ilk belirtiler ortaya çıktığında enjeksiyona derhal son verilir. İğne venada bırakılır veya damar yolunun açık tutulması için venaya uygun bir kanül yerleştirilir. Mutad olarak alınan diğer önlemlerle birlikte hasta başı aşağıya gelecek şekilde yatırılır ve solunum yolları açık tutulur.

Derhal uygulanması gereken ilaçlar:

i.v. yoldan derhal epinefrin (adrenalin) uygulanır:

Piyasada mevcut 1/1000 lik bir epinefrin çözeltisinin 1 mL' si 10 mL' ye seyreltilir ve bunun 1mL'si (0,1 mg epinefrin) nabız ve kan basıncı kontrol edilerek yavaş bir şekilde zerkedilir (ritm bozukluklarına dikkat!).Epinefrin enjeksiyonları gerekirse tekrarlanabilir kullanma talimatına bakınız).

Daha sonra i.v. yoldan glikokortikoidler, mesela 250-1000 mg metilprednisolon-21 - hidrojen süksinat uygulanır. Gerekirse glikokortikoid dozları tekrarlanır (bu tür ilaçların kullanma talimatına bakınız).

Bunu müteakip i.v. yoldan plazma ekspander, Human-albumin, tam elektrolit çözeltisi gibi solüsyonlar kullanılarak **volüm süstitüsüonu** yapılır.

Diğer tedavi önlemleri:

Suni solunum, oksijen inhalasyonu, kalsiyum ve antihistaminiklerin uygulanmasıdır. Daha önceden mevcut olan bir metabolik alkaloz (mesela dekompanze karaciğer sirozunda), furosemid tedavisi sırasında kötüleşebilir.

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, bu doza bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Besinler:

Besinlerle birlikte alındığında furosemidin emiliminin etkilenip etkilenmediği ve ne ölçüde etkilendiği farmasotik formülasyona bağlıdır. Oral FUROSON formülasyonlarının aç karnına alınması önerilmektedir.

Önerilmeyen birlikte kullanımlar:

İzole olgularda, kloral hidrat aldıktan sonra 24 saat içinde intravenöz furosemid uygulaması yüz kızarması, terleme atakları, huzursuzluk, bulantı, kan basıncında artış ve taşikardiye yol açabilir. Bu nedenle, furosemidin kloral hidratla birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Furosemid aminoglikozidler ve diğer ototoksik ilaçların ototoksisitesini arttırabilir. Bu geri dönüşsüz hasara yol açabileceğinden, bu ilaçlar ancak zorlayıcı tıbbi nedenler varsa furosemid ile birlikte kullanılmalıdır.

Kullanım için önlemler:

Sisplatin ve furosemidin eşzamanlı verilmesi halinde ototoksik etki riski bulunmaktadır. Ayrıca, sisplatin tedavisi sırasında zorlu diürez sağlamak amacıyla kullanıldığında, furosemidin düşük dozlarda (örn., normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 40 mg) ve pozitif sıvı dengesiyle verilmemesi halinde sisplatinin nefrotoksisitesi artabilir.

Oral furosemid ve sukralfat en az 2 saat arayla kullanılmalıdır, zira sukralfat furosemidin bağırsaktan emilimini ve dolayısıyla etkisini azaltır.

Furosemid lityum tuzlarının atılımını azaltır ve serum lityum düzeylerinde artışa neden olabilir ve bu da, lityumun kardiyotoksik ve nörotoksik etkilerinde artış riski dahil olmak üzere lityum toksisitesi riskinde artışla sonuçlanabilir. Bu nedenle, bu kombinasyonu alan hastalarda lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Diüretik kullanan hastalar, özellikle bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ya da anjiyotensin II reseptör antagonisti ilk kez olarak ya da artırılmış bir dozda ilk kez olarak verildiğinde, şiddetli hipotansiyon ve böbrek fonksiyonunda böbrek yetersizliği olgularını da içeren kötüleşme yaşayabilir. Bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile tedaviye başlamadan ya da dozunu arttırmadan

önce furosemid uygulamasına geçici olarak ara verilmesi ya da en azından furosemid dozunun üç gün süreyle azaltılması düşünülmelidir.

Risperidon: Gerekli tedbirler alınmalı ve bu kombinasyonun veya diğer etkili diüretikler ile bir arada tedavinin risk ve yararı, kullanıma karar verileceği zaman öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır, (bkz. bölüm 4.4; furosemid ile kombine risperidon kullanan, demansı olan yaşlı hastalarda mortalite artışı ile ilgili uyarılar)

Dikkate alınması gereken noktalar:

Asetilsalisilik asit dahil olmak üzere, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların birlikte uygulanması furosemidin etkisini azaltabilir. Dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların akut böbrek yetersizliğine neden olabilir. Furosemid salisilat toksisitesini arttırabilir.

Fenitoinin birlikte uygulanmasını takiben furosemidin etkisinde zayıflama görülebilir.

Kortikosteroidler, karbenoksolon, büyük miktarlarda meyankökü ve uzayan laksatif kullanımı hipopotasemi gelişme riskini arttırabilir.

Bazı elektrolit bozuklukları (örn., hipopotasemi, hipomagnezemi) diğer bazı ilaçların (örn., digitalis preparatları ve QT aralığı uzama sendromuna yol açan ilaçlar) toksisitesini arttırabilir.

Antihipertansif ajanlar, diüretikler veya kan basıncını düşürme potansiyeli olan diğer ilaçların furosemid ile birlikte verilmesi halinde, kan basıncında daha belirgin bir düşüş beklenmelidir.

Probenesid ve metotreksat gibi, anlamlı renal tübüler sekresyona uğrayan diğer ilaçlar furosemidin etkisini azaltabilir.

Öte yandan, furosemid bu ilaçların böbrek yoluyla atılımını azaltabilir. Yüksek dozla tedavi (özellikle de, hem furosemid hem diğer ilaçların yüksek dozu) söz konusu olduğunda, bu, serum düzeylerinde artışa ve furosemide veya birlikte kullanılan ilaca bağlı advers etki riskinde bir artışa yol açabilir.

Antidiyabetik ilaçların ve kan basıncını artıran sempatomimetiklerin (örn., epinefrin, norepinefrin) etkileri azalabilir. Kürar-tipi kas gevşeticilerinin veya teofilinin etkileri artabilir.

Nefrotoksik ilaçların böbrek üzerindeki zararlı etkileri artabilir.

Belli sefalosporinlerin yüksek dozları ve furosemid ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

Siklosporin A ve furosemidin eşzamanlı kullanımı, furosemidin yol açtığı hiperürisemiye ve siklosporinin renal ürat atılımını bozmasına sekonder olarak gutlu artrit riskinde artışla bağıntılıdır.

Furosemid ile tedavi edilen, radiokontrast nefropatisi açısından yüksek risk altındaki hastaların radiokontrast aldıktan sonra böbrek fonksiyonunda bozulma insidansı, radiokontrast almadan önce yalnızca intravenöz hidrasyon alan yüksek riskli hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Furosemidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Furosemid plasenta bariyerini geçmektedir. Zorlayıcı tıbbi nedenler olmadığı takdirde gebelik sırasında verilmemelidir. Gebelik sırasında tedavi fetal büyümenin izlenmesini gerektirmektedir.

Laktasyon dönemi

Furosemid meme sütüne geçer ve laktasyonu inhibe edebilir. Furosemid ile tedavi edilen kadınlar bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Furosemid, oral yoldan günde 90 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında erkek ve dişi sıçanların ve günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında dişi farelerin fertilitelerini bozmamıştır.

Fare, sıçan, kedi, tavşan ve köpek gibi çeşitli memeli türlerinde furosemid ile tedavi

sonrasında anlamlı embriyotoksik veya teratojenik etkiler saptanmamıştır. Gebeliğin 7-11 ve 14-18. günlerinde 75 mg/kg vücut ağırlığı furosemid ile tedavi edilen sıçan neslinde böbrek matürasyonunda gecikme - diferansiyel glomerül sayısında azalma - tarif edilmiştir.

Furosemid plasental bariyeri geçer ve göbek kordonu kanında maternal serum konsantrasyonlarının %100'üne ulaşır. Bugüne değin, insanlarda furosemid ile bağlantılı olabilecek hiçbir malformasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, embriyo/fetüs üzerinde olası zararlı etkilerin kesin olarak değerlendirilmesine olanak verecek yeterli deneyim elde edilmemiştir. Fetüste idrar üretimi uterusu stimüle edilebilir.

Prematüre bebeklerin furosemid ile tedavisini takiben ürolityazis ve nefrokalsinoz gözlenmiştir.

Meme sütüyle alınan furosemidin bebek üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı advers etkiler (örn. kan basıncında istenmeyen ölçüde belirgin bir düşüş) hastanın konsantre olma ve tepki verme yeteneğini bozabilir ve dolayısıyla bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu durumlarda (örn., bir araç veya makine kullanma) bir risk oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemokonsantrasyon

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Seyrek: Lökopeni, eozinofili

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar (örn. şokla birlikte)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:Elektrolit bozuklukları (semtomatik olanlar dahil), özellikle yaşlı hastalarda hipovolemi ve dehidratasyon, kan kreatininde artış, trigliserid serum düzeylerinde artış

Yaygın: Hiponatremi, hipokloreml, hipokalemi ve kan kolesterolünde artış, serum ürik asit artışı ve gut atakları

Yaygın olmayan: Glukoz toleransında bozulma. Diabetes mellitus hastalarında bu durum metabolik kontrolün bozulmasına yol açabilir; latent diabetes mellitus manifest olabilir.

Bilinmiyor:Hipokalsemi, hipomagnezemi, kanda üre artışı, metabolik alkalozis, furosemidin kötüye kullanımı ve/veya uzun süreli kullanımı çerçevesinde Pseudo-Barter sendromu.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hepatoselüler yetersizliği olan hastalarda hepatik ensefalopati

Seyrek: Parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Özellikle de böbrek yetersizliği, hipoproteinemi (örn., Nefrotik sendromda) olan hastalarda ve/veya intravenöz furosemid çok hızlı verildiğinde, çoğunlukla geçici olmakla birlikte işitme bozuklukları. Furosemidin oral veya IV uygulaması sonrasında, bazen geri dönüşümsüz olabilen sağırılık olguları bildirilmiştir.

Seyrek: Tinnitus

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın (intravenöz uygulama için): Ortostatik hipotansiyonu içeren hipotansiyon

Seyrek: Vaskülit

Bilinmiyor: Tromboz

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Seyrek: Kusma, diyare

Çok seyrek: Akut pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Kolestaz, transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker, döküntüler, büllöz dermatit, eritema multiforme, pemfigoid, eksfoliyatif dermatit, purpura, fotosensitivite reaksiyonu

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, AJEP (akut jeneralize ekzantem püstülöz) ve DRESS (Eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç döküntüsü)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar miktarında artış

Seyrek: Tübülointerstisyel nefrit

Bilinmiyor: İdrarda sodyum artışı, idrarda klorür artışı, idrar retansiyonu (kısmi idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda), prematüre bebeklerde nefrokalsinoz/ nefrolithiyazis / böbrek yetmezliği

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

Bilinmiyor:Furosemidin prematüre bebeklere yaşamın ilk haftası içinde uygulanması halinde, patent ductus arteriosusun devam etme riskinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Ateş

Bilinmiyor: İntramüsküler enjeksiyonu takiben ağrı gibi lokal reaksiyonlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08, faks:0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Akut veya kronik doz aşımında klinik tablo esas olarak elektrolit ve sıvı kaybının derecesine ve sonuçlarına bağlı olarak değişir, örn., hipovolemi,

dehidratasyon, hemokonsantrasyon, kardiyak aritmiler (A-V blok ve ventriküler fibrilasyon dahil). Bu bozuklukların semptomları arasında şiddetli hipotansiyon (şoka ilerleyen), akut böbrek yetersizliği, tromboz, deliryumla belirgin durumlar, flasit paralizi, apati ve konfüzyon sayılabilir.

Tedavi: Furosemidin spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Eğer ağız yoluyla çok yakın zamanda gerçekleşmişse, gastrik lavaj ya da emilimi azaltmak üzere tasarlanmış (örn., aktif kömür) gibi önlemlerle etkin maddenin daha fazla sistemik emilimini sınırlama girişiminde bulunulabilir. Elektrolit ve sıvı dengesinde klinik açıdan anlamlı bozukluklar düzeltilmelidir. Bu bozukluklardan kaynaklanan ciddi komplikasyonların ve vücut üzerindeki diğer etkilerin önlenmesi ve tedavisiyle birlikte, bu düzeltici girişim genel ve spesifik yoğun tıbbi izleme ve terapötik önlemleri gerekli kılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kıvrım diüretikleri

ATC kodu:C03CA01

Etki mekanizması:

Furosemid, nispeten güçlü ve kısa Ömürlü hızlı başlangıçlı diürez sağlayan bir kulp diüretiktir. Furosemid, Henle kulpunun kalın çıkan kolunun luminal hücre membranında yer alan $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -es-transport sistemini bloke eder: dolayısıyla, furosemidin salüretik etkisinin etkililiği, ilacın bir anyon transport mekanizması yoluyla tübüler lümene ulaşmasına bağlıdır. Diüretik etki, Henle kulpunun bu kesiminde sodyum klorür reabsorbsiyonunun inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, fonksiyonel sodyum atılımı glomerüler sodyum filtrasyonunun %35'ine varabilir. Artmış sodyum atılımının ikincil etkileri, idrar atılımında (ozmotik olarak bağlanan suya bağlı) artış ve distal tübüler potasyum sekresyonunda artıştır. Kalsiyum ve magnezyum iyonlarının atılımı da artar. Furosemid, macula densa'da tübülo-glomerüler geri bildirim mekanizmasını kesintiye uğratar ve bunun sonucu da, salüretik aktivitede hiçbir azalma olmamasıdır. Furosemid renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin doza bağlı stimülasyonuna neden olur.

Kalp yetersizliğinde, furosemid kardiyak pre-load'da (venöz kapasitans damarları seyreterek) akut bir azalmaya neden olur. Bu erken vasküler etkinin prostaglandin

aracılığıyla oluştuğu ve renin-anjiotensin sistemi ve bozulmamış prostağlandin sentezinin aktivasyonu ile yeterli böbrek fonksiyonunu gerekli kıldığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, natriüretik etkisinden dolayı, furosemid hipertansif hastalarda katekolaminlere karşı artmış vasküler reaktiviteyi düşürmektedir. Furosemidin antihipertansif etkililiği sodyum atılımında artışa, kan hacminde azalmaya ve vasküler düz kasın vazokonstriktör uyarınlara duyarlılığında azalmaya bağlanabilir.

Farmakodinamik zellikler:

Furosemidin diüretik etkisi, intravenöz dozdan sonra 15 dakika içinde ve oral dozdan sonra 1 saat içinde görülür.

10 mg ila 100 mg dozlarda furosemid alan sağlıklı bireylerde diürez ve natrirezde doza bağlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde etki süresi, 20 mg intravenöz furosemid dozundan sonra yaklaşık 3 saat ve 40 mg oral dozdan sonra 3-6 saattir.

Hastalarda, bağlanmamış (serbest) furosemidin intratübüler konsantrasyonları (idrarda furosemid atılım hızı kullanılarak tahmin edilir) ile natriüretik etkisi arasındaki ilişki bir sigmoid eğri biçiminde olup, furosemidin minimal etkili atılım hızı yaklaşık 10 mikrogram/dakikadır. Bu nedenle, furosemidin devamlı infüzyonu tekrarlanan bolus enjeksiyonlarından daha etkilidir. Bunun yanı sıra, ilacın belirli bir bolus dozunun üzerinde, etkide anlamlı bir artış söz konusu değildir. İlacın tübüler sekresyonu ya da intra-tübüler albümin bağlanmasıyla düşmesi halinde furosemidin etkisi azalır.

5.2.Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler

Emilim: Furosemid gastrointestinal yoldan hızla emilir. İlacın emilimi geniş bireyler arası ve birey içi değişkenlik gösterir. Sağlıklı gönüllülerde furosemidin biyoyararlanımı, tabletler için yaklaşık %50 - %70 ve oral çözelti için %80'dir. Hastalarda, ilacın biyoyararlanımı altta yatan hastalıklar dahil çeşitli faktörlerden etkilendir ve %30'a kadar düşebilir (rn., Nefrotik sendromda).

Besinlerle birlikte alındığında furosemidin emiliminin etkilendir etkilendirmediği ve ne lde etkilendiği farmasötik formülasyona bağlıdır.

Dağılım: Furosemidin dağılım hacmi kg vücut ağırlığı başına 0.1 - 0.2 litredir. Dağılım hacmi altta yatan hastalığa bağlı olarak daha yüksek olabilir.

Furosemid plazma proteinine, esas olarak albümine güçlü (%98 üzerinde) bağlanır.

Biyotransformasyon: Furosemidin bir glukuronit metaboliti idrarda geri alınan maddelerin %10 ila %20' sinden sorumludur.

Eliminasyon:

Furosemidin eliminasyonu büyük ölçüde değişmemiş ilaç olarak, esas olarak proksimal tübüle sekresyon yoluyla gerçekleşir. İntravenöz uygulamadan sonra furosemid dozunun %60 ila %70'i bu yolla atılır. Kalan doz, muhtemelen safra sekresyonunu takiben feçes yoluyla atılır. İntravenöz uygulamadan sonra furosemidin terminal yarılanma ömrü yaklaşık 1-1.5 saattir.

Furosemid anne sütünde atılır. Furosemid plasental bariyeri geçer ve fetüse yavaş yavaş taşınır. Fetüs veya yeni doğan bebekte anne ile aynı konsantrasyonda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetersizliğinde, furosemidin eliminasyonu yavaşlar ve yarılanma ömrü uzar; şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda terminal yarılanma ömrü 24 saate varabilir.

Nefrotik sendromda azalmış plazma protein konsantrasyonu daha yüksek bağlanmamış (serbest) furosemid konsantrasyonuna yol açar. Öte yandan, intratübüler albümine bağlanma ve düşmüş tübüler sekresyondan dolayı bu hastalarda furosemidin etkinliği azalır.

Furosemid hemodiyaliz, periton diyalizi ve CAPD uygulanan hastalarında düşük düzeyde diyalize olur.

Karaciğer yetersizliğinde, esas olarak daha geniş bir dağılım hacminden dolayı furosemidin yarılanma ömrü %30-%90 oranında artar. Ayrıca, bu hasta grubunda tüm farmakokinetik parametrelerde geniş bir değişiklik vardır.

Konjestif kalp yetersizliği, şiddetli hipertansiyon ve geriyatrik popölasyon:

Konjestif kalp yetersizliği, şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda ya da yaşlılarda, böbrek fonksiyonunda azalmadan dolayı furosemid eliminasyonu yavaşlar.

Prematüre ve miadında doğan bebekler:

Böbreğin matürite durumuna bağlı olarak, furosemidin eliminasyonu yavaşlayabilir. Eğer bebeğin glukuronizasyon kapasitesi bozuksa, ilacın metabolizması da yavaşlar. Konsepsiyon sonrası yaşı 33 haftanın üzerinde olan bebeklerde terminal yarılanma ömrü 12 saatin altındadır. İki aylık ve daha büyük bebeklerde, terminal klirens erişkinlerdeki ile aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Çeşitli kemirgen türleri ve köpeklerde oral ve intravenöz furosemid uygulamasıyla yapılan araştırmalar düşük oranda akut toksisite ortaya koymuştur. Furosemidin LD50'si fare ve sıçanlarda 1050 - 4600 mg/kg vücut ağırlığı arasında ve kobaylarda 243 mg/kg vücut ağırlığıdır. Köpeklerde, oral LD50 yaklaşık 2000 mg/kg vücut ağırlığıdır ve i.v. LD50 400 mg/kg vücut ağırlığından fazladır.

Kronik toksisite

Sıçan ve köpeklerde 6 ve 12 aylık uygulamadan sonra, en yüksek dozaj gruplarında (insanlardaki terapötik dozun 10 -20 katı) renal değişiklikler (fokal fibroz, kalsifikasyon dahil) görölmüştür.

Ototoksisite

Furosemid, iç kulağın stria vaskülarisinde transport süreçlerini engelleyebilir ve muhtemelen (genellikle geri dönüşlü olan) işitme bozukluğuna yol açar.

Karsinojenite

Furosemid dişi fare ve sıçanlara yaklaşık 2 yıl süreyle diyetleri içinde günde yaklaşık 200 mg/kg vücut ağırlığı (14.000 ppm) miktarında uygulanmıştır. Farelerde meme adenokarsinomu insidansında bir artış gözlenmiş, ancak sıçanlarda gözlenmemiştir. Bu

doz insanlarda uygulanan terapötik dozdan dikkate değer ölçüde daha yüksektir. Bunun yanı sıra, bu tümörler kontrol hayvanlarının %2 ila %8'inde gözlenen spontan olarak oluşan tümörlerle morfolojik olarak tamamen aynıdır.

Dolayısıyla, bu tümör insidansının insanların tedavisinde geçerli olması olası görülmemektedir. Nitekim furosemid kullanımını takiben insan meme adenokarsinomu insidansında artış olduğuna ilişkin hiçbir bulgu yoktur. Epidemiyolojik araştırmalara dayanarak, insanlarda furosemid için bir karsinojeniklik sınıflandırması mümkün değildir. Bir karsinojeniklik araştırmasında, sıçanlara günde 15 ve 30 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında furosemid uygulanmıştır. 15 mg/kg doz kategorisindeki erkek sıçanlar (ancak 30 mg/kg doz kategorisindekiler değil) nadir tümörlerde marjinal bir artış göstermiştir. Bu bulguların tesadüfi olduğu kabul edilmektedir.

Sıçanlarda nitrosamin ile oluşturulan mesane karsinogenezi, furosemidin hızlandırıcı bir faktör olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt sağlamamıştır.

Mutajenite:

Bakteri ve memeli hücrelerindeki *in vitro* testlerde, hem pozitif hem negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, gen ve kromozom mutasyonları indüksiyonu yalnızca furosemidin sitotoksik konsantrasyonlara ulaştığı durumlarda gözlenmiştir.

Üreme toksikolojisi:

Furosemid, oral yoldan günde 90 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında erkek ve dişi sıçanların ve günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında dişi farelerin fertilitelerini bozmamıştır.

Fare, sıçan, kedi, tavşan ve köpek gibi çeşitli memeli türlerinde furosemid ile tedavi sonrasında anlamlı embriyotoksik veya teratojenik etkiler saptanmamıştır. Gebeliğin 7-11 ve 14-18. günlerinde 75 mg/kg vücut ağırlığı furosemid ile tedavi edilen sıçan neslinde böbrek matürasyonunda gecikme - diferansiye glomerül sayısında azalma - tarif edilmiştir. Furosemid plasental bariyeri geçer ve göbek kordonu kanında maternal serum konsantrasyonlarının %100'üne ulaşır. Bugüne değin, insanlarda furosemid etkilenimiyle bağlantılı olabilecek hiçbir malformasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, embriyo/fetüs üzerinde olası zararlı etkilerin kesin olarak değerlendirilmesine olanak verecek yeterli deneyim elde edilmemiştir. Fetüste idrar üretimi uterusu stimüle edilebilir.

Prematüre bebeklerin furosemid ile tedavisini takiben ürolityazis ve nefrokalsinoz gözlenmiştir.

Meme sütüyle alınan furosemidin bebek üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FUROSON ampul, 4 ml'lik (= 40 mg) 5 ampul içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onfarma İlaç İnşaat Tıbbi Aletler Sanayi ve Ticaret Ltd Şti
Adresi: Kale Mah. Gazi Cad Bafra İş Hanı, No: 51 Kat: 3/12 İlkadım / Samsun
Telefon : 0362 4312526
Faks : 0362 4312526
e-mail : onafarma@superonline.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014 / 555

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17 / 07 / 2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ