

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Urever 20 mg/2 mL I.M./I.V. çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Furosemid 20 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 15 mg

Sodyum hidroksit 2,56 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, enjeksiyonluk çözelti

Amber renkli cam ampul içerisinde berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kronik konjestif kalp yetmezliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavisi gerekiyorsa),
- Akut konjestif kalp yetmezliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu,
- Kronik böbrek yetmezliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu,
- Gebelik veya yanıklara bağlı olan dahil, akut böbrek yetmezliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi,
- Nefrotik sendromla bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavisi gerekiyorsa),
- Karaciğer hastalığıyla bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer aldosteron antagonistleriyle tedavinin desteklenmesi gerekiyorsa),
- Hipertansiyon,
- Hipertansif kriz (diğer terapötik önlemlere ilave 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. barsak 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:

İntravenöz enjeksiyon/infüzyon:

İntravenöz 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.

İntramusküler enjeksiyon:

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

UREVER ampul şırıngada başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

UREVER, 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 yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu:

Furosemide natriüretik yanıt, böbrek yetmezliğinin derecesi ve sodyum dengesi gibi birçok

faktöre bağılı olarak değişir ve bu nedenle bir dozun etkisinin tam olarak öngörölmesi mümkün değildir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, başlangıçtaki sıvı kaybının kademeli olması için dozun dikkatlice titre edilmesi gerekir. Eriřkinler için bu, günde yaklaşık 2 kg vücut ağırlığı (yaklaşık 280 mmol Na⁺) kaybına yol ačan 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 arttırılarak belirlenebilir.

Akut böbrek yetmezliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi:

Furosemide bařlamadan önce hipovolemi, hipotansiyon ve anlamlı elektrolit ve asit-baz dengesizlięi düzeltilmelidir. Mümkün olan en kısa sürede intravenöz uygulama yolundan oral uygulama yoluna gečilmesi 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. Eriřkinler için bu, günde yaklaşık 0,5 kg vücut ağırlığı kaybına yol ačan 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 yetmezliği 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 – 40mg'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 yetmezliği 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 alkali maddelerle zehirlenme durumunda, idrarın sırasıyla alkalizasyon veya asidifikasyonu yoluyla eliminasyon daha da artırılabilir.

Önerilen başlangıç dozu 20 mg – 40 mg olup, intravenöz enjeksiyon yoluyla verilir.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve 15 yaşından küçük çocuklarda UREVER sadece istisnai olarak hayatı tehdit edici durumlarda parenteral yolla kullanılmalıdır. Parenteral uygulama için ortalama günlük doz, 0,5 mg/kg vücut ağırlığıdır. İstisnai olarak furosemid 1 mg/kg vücut ağırlığına kadar intravenöz olarak uygulanabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Demansı olan yaşlı hastalarda doz ayarı dikkatli yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

UREVER aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Furosemide ya da UREVER'in herhangi bir yardımcı maddesine aşırı duyarlılığı olan hastalarda. Sulfonamidlere (örn. sülfonamid antibiyotikler veya sülfonilüreler) alerjik olan hastalar furosemide çapraz duyarlılık gösterebilir.
- Hipovolemi veya dehidratasyonu olan hastalarda.

- Furosemide yanıt vermeyen anürik böbrek yetmezliği olan hastalarda.
- Nefrotoksik veya hepatotoksik ajanlarla zehirlenme sonucu gelişen böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Hepatik koma ile ilişkili böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Şiddetli hipopotasemisi olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.8).
- 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.

UREVER 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, (kan şekeri seviyesi düzenli olarak takip edilmelidir),
- Gut ve hiperürisemi hastalarında (serum ürik asit düzeyi düzenli takip edilmelidir),
- Miksiyon bozukluğu (örn. prostat hipertrofisi, hidronefroz, üreter stenozu) olan hastalarda,
- Hepatorenal sendromu, yani, şiddetli karaciğer hastalığıyla bağıntılı hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. karaciğer sirozu),
- Hipoproteinemisi olan hastalardan (ör. nefrotik sendromla bağıntılı olarak (furosemidin etkisi zayıflayabilir ve ototoksitesi artabilir) dikkatli doz titrasyonu gerekir.
- Prematüre bebeklerde (olası nefrokalsinozis/nefrolithiyazis gelişimi; böbrek fonksiyonları takip edilmeli ve renal ultrasonografi uygulanmalıdır.
- Lityum tuzları ile eşzamanlı kullanımında (lityum seviyeleri takip edilmelidir, bkz. Bölüm 4.5)
- Akut porfiri durumunda (diüretiklerin akut porfiri durumunda kullanımının güvenli olmadığı düşünülmektedir ve böyle bir durumda dikkatli olunmalıdır)

Solunum güçlüğü sendromu olan prematüre bebeklerde, yaşamlarının ilk haftalarında furosemid ile diüretik tedavisi, patent duktus arteriyozus riskini arttırabilir.

Özellikle yaşlılarda, hipotansiyona neden olabilen başka ilaçlar kullanan hastalarda ve

hipotansiyon açısından risk taşıyan tıbbi durumları olan hastalarda olmak üzere, furosemid ile tedavi edilen hastalarda baş dönmesi, bayılma veya bilinç kaybına sebep olan semptomatik hipotansiyon gelişebilir.

Miksiyon bozuklukları olan hastalarda (örn. prostat hiperplazisi olan hastalar) furosemid tedavisi, sadece serbest idrar akışı sağlanabilmişse kullanılmalıdır. Çünkü ürenin ani olarak yüksek miktarlarda akışı mesanenin aşırı genişlemesi ile beraber üre tutulumuna neden olabilir.

Furosemid sodyum ve klorürün atılımında artışa dolayısıyla su atılımında artışa neden olur. Diğer elektrolitlerin (özellikle potasyum, kalsiyum ve magnezyum) atılımında da artış söz konusudur. UREVER tedavisi sırasında, artan elektrolit atılımına bağlı olarak vücut sıvısında bozukluklar ve elektrolit dengesizliği sıkça gözleendiğinden, serum elektrolitlerinin düzenli takip edilmesi gerekir.

Bilhassa uzun süreli UREVER tedavisi sırasında, serum elektrolitleri (özellikle potasyum, sodyum, kalsiyum), bikarbonat, kreatinin, üre ve ürik asit ve aynı zamanda kan şekeri düzenli olarak takip edilmelidir.

Elektrolit bozuklukları gelişme riski yüksek olan hastalarda veya ciddi sıvı kaybı durumlarında (örn., kusma, diyare veya aşırı terlemeye bağlı) özellikle yakın takip gereklidir. Belirgin elektrolit bozuklukları ve asit-baz dengesinde bozulmanın yanı sıra hipovolemi ve dehidratasyon da düzeltilmelidir. Bu, furosemid tedavisinin geçici olarak durdurulmasını gerektirebilir.

Elektrolit bozukluklarının olası gelişimi altta yatan hastalıklardan (örn. karaciğer sirozu, kalp yetmezliği), eş zamanlı ilaç kullanımından (Bkz. Bölüm 4.5) ve diyetten etkilenmektedir.

Artan idrar atılımının neden olduğu kilo kaybı, idrar atılımının miktarından bağımsız olarak, 1 kg/günü geçmemelidir.

Nefrotik sendromda doz, yan etkilerin görülme riskinde artış olabileceğinden, dikkatlice belirlenmelidir.

NSAİİ'ler furosemidin ve diğer diüretiklerin, diüretik etkisini azaltabilir. NSAİİ'lerin diüretikler ile birlikte kullanılması nefrotoksisite riskini arttırabilir.

Sorbitol ve furosemidin eş zamanlı uygulanması dehidratasyonda artışa neden olabilir. Sorbitol diyareyi tetikleyerek daha fazla sıvı kaybına neden olabilir.

Fotosensitivite reaksiyonu vakaları bildirilmiştir. Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu gelişirse tedavinin durdurulması önerilir. Yeniden uygulama gerekli görülürse, güneşe veya yapay UVA ışığına maruz olan bölgelerin korunması önerilir.

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 tiyazid diüretikleri) ile birlikte risperidon kullanımı benzer bulgular ile ilişkili değildir.

Bu bulguyu açıklayan hiçbir 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 hiçbir artış görülmemiştir. Tedaviye bakmaksızın, dehidratasyon mortalite için yüksek bir risk faktörüdür ve bu yüzden demansı olan yaşlı hastalarda kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Sistemik lupus eritematozusun aktivasyonu veya alevlenmesi olasılığı bulunmaktadır.

UREVER kullanımı doping testlerinden pozitif yanıt verebilir. Ayrıca, UREVER'in doping ajanı olarak kötüye kullanılması sağlık için tehlike oluşturabilir.

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 1 mL'si (0,1 mg epinefrin) nabız ve kan basıncı kontrol edilerek yavaş bir şekilde zerkedilir (ritim bozukluklarına dikkat!). Epinefrin enjeksiyonları gerekirse tekrarlanabilir (Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).

Daha sonra i.v. yoldan glukokortikoidler, mesela 250-1000 mg metilprednisolon-21-hidrojen süksinat uygulanır. Gerekirse glukokortikoid dozları tekrarlanır (bu tür ilaçların Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).

Diğer tedavi önlemleri:

Yapay 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; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Besinler:

Besinlerle birlikte alındığında furosemidin emiliminin etkilenip etkilenmediği ve ne ölçüde etkilendiği farmasötik formülasyona bağlıdır. Oral UREVER 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 ile aynı anda kullanılmaları durumunda, aminoglikozidlerin (örn. kanamisin, gentamisin, tobramisin) ve diğer ototoksik ilaçların ototoksisitesi artabilir. 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 barsaktan 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.

Eğer diğer antihipertansif ajanlar, diüretikler veya kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçlar furosemid ile aynı anda kullanılıyorsa, kan basıncında belirgin bir düşüş beklenmelidir. Özellikle bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ya da anjiyotensin II reseptör antagonisti ilk kez verildiğinde ya da artırılmış bir dozda ilk kez verildiğinde, kan basıncında şiddetli düşüş ve hatta şok ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme (izole vakalarda akut böbrek yetmezliği) gözlenmiştir. 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)

Levotiroksin: Yüksek dozlardaki furosemid, tiroid hormonlarının taşıyıcı proteinlere bağlanmasını engelleyebilir ve dolayısıyla serbest tiroid hormonlarında başlangıç olarak bir geçici artışa ve bunu takiben toplam tiroid hormon seviyelerinde bir genel düşüşe neden olur. Tiroid hormonu seviyeleri takip edilmelidir.

Dikkate alınması gereken noktalar:

Asetilsalisilik asit dahil olmak üzere, non-steroidal antiinflamatuar ilaçların birlikte uygulanması furosemidin etkisini azaltabilir. Dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar akut böbrek yetersizliğine neden olabilir.

Salisilatlarla aynı zamanda furosemid kullanılırsa, salisilatların yüksek dozlarda toksisitesi artabilir.

Fenitoinin birlikte uygulanmasını takiben furosemidin etkisinde zayıflama görülebilir.

Furosemidin glukokortikoidler, karbenoksolon veya laksatifler ile eşzamanlı kullanılması hipokalemi gelişme riski ile beraber potasyum deplesyonunda artışa neden olabilir. Bu açıdan, büyük miktarlarda meyan kökü karbenoksolon gibi davranabilir.

Furosemid kardiyak glikozidler ile aynı zamanda verildiğinde, furosemid tedavisi sırasında hipokalemi ve/veya hipomagnezemi gelişmesi durumunda, kardiyak glikozitlere karşı miyokard hassasiyetinin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Elektrolit bozukluklarının varlığında, furosemid ve QT aralığı uzama sendromuna yol açan ilaçlar (örn. terfenadin, bazı sınıf I ve sınıf III antiaritmik ajanlar) eş zamanlı kullanılırsa, ventriküler aritmi (torsades de pointes dahil) riski daha yüksek olacaktır.

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.

Furosemid ile aynı anda kullanılması durumunda, antidiyabetik ilaçların ve kan basıncını artıran sempatomimetiklerin (örn., epinefrin, norepinefrin) etkileri azalabilir.

Kürar-tipi kas gevşeticilerinin veya teofilinin etkileri furosemid ile artabilir.

Furosemid nefrotoksik ilaçların (örn. aminoglikozidler, sefalosporinler, polimiksinler gibi antibiyotikler) böbrek üzerindeki zararlı etkilerini arttırabilir.

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 gut artriti riskinde artışla bağlantılıdır.

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.

Karbamazepin veya aminoglütetimidin furosemid ile eş zamanlı kullanılması hiponatremi riskini arttırabilir.

Furosemid ve tiyazidlerin etkileşimi sonucu diürezde sinerjetik etki oluşur.

Metformin kan seviyeleri furosemid ile artış gösterebilir. Bunun karşılığında, metformin furosemid konsantrasyonunu düşürebilir. Bu risk, fonksiyonel böbrek yetmezliği durumunda laktik asidoz oluşumunda artış ile bağlantılıdır.

Aynı zamanda kullanılmaları durumunda (özellikle hipoalbuminemide), furosemid ve fibrik asit türevlerinin (örn. klofibrat ve fenofibrat) kandaki seviyeleri yükseltebilir. Bu durumun etkisinin/toksisitesinin artışı takip edilmelidir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır

Gebelik dönemi

Furosemidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Furosemid plasentayı geçtiğinden, hamilelik esnasında beklenen yararın olası risklere karşı çok dikkatlice değerlendirmesinden sonra ve yalnızca kısa dönemler için kullanılmalıdır.

Diüretikler plasentanın perfüzyonunu ve dolayısıyla intrauterine büyümeyi bozdukları için, gebelikte hipertansiyon ve ödemlerin rutin tedavisi için uygun değildir.

Ancak maternal kalp yetmezliği veya renal yetmezlik için furosemidin kullanılması gerekliyse, elektrolitler ve hematokrit ve aynı zamanda fetusun gelişimi doğru bir şekilde takip edilmelidir. Bilirubinün albumin bağından kopması ile hiperbilirubinemde kernikterus riskinde artış oluşturmalarının furosemid ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

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.

Laktasyon dönemi

Furosemid anne sütüne geçer ve laktasyonu inhibe edebilir. Furosemid ile tedavi edilen kadınlar bebeklerini emzirmemelidir. Eğer gerekliyse, emzirmeyi durdurmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

Doğru bir şekilde kullanıldığı zaman bile bu tıbbi ürün, araç ve makine kullanımı veya bir koruma olmaksızın çalışabilme becerisini bozacak kadar hareketleri etkileyebilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında, dozun arttırılmasında veya başka bir preparata geçerken ya da ilacı alkol ile birlikte alırken geçerlidir.

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

Sıklıklar, furosemidin çeşitli dozlarda veya endikasyonda verildiği toplam 1387 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmaları referans alan literatür verisine dayanmaktadır. Aynı istenmeyen etki için farklı bir sıklık kategorisi elde edilmesi durumunda, sıklığı en yüksek olan kategori seçilmiştir.

Uygulanabilir olduğunda, aşağıdaki sıklık aralığı kullanılır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemokonsantrasyon (diürez aşırı ise)

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Seyrek: Lökopeni, eozinofili

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi (Agranülositoz belirtileri titreme ile birlikte ateş, mukozal değişiklikler ve boğaz ağrısı olabilir).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Mukokütanöz reaksiyonlar (Deri ve deri altı doku hastalıklarına bakınız)

Seyrek: Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar (örn. şokla birlikte) (tedavisi için bkz. Bölüm 4.9)

Şokun ilk belirtileri kızarma, ürtiker gibi deri reaksiyonları, huzursuzluk, baş ağrısı, terleme, bulantı, siyanozu içerir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Yaygın: Hiponatremi, hipokloremi (özellikle sodyum klorür alımı kısıtlıysa), hipokalemi (özellikle potasyum alımı eş zamanlı olarak azaldığında ve/veya potasyum kaybı artmış hastalarda (örn. kusma veya kronik diyare ile)) ve kan kolesterolünde artış, serum ürik asit artışı ve gut atakları

Yaygın olmayan: Glukoz toleransında azalma ve hiperglisemi. 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.

Hiponatreminin yaygın olarak gözlenen semptomları apati, baldırda kramplar, anoreksi, asteni, sersemlik, kusma ve konfüzyondur.

Hipokalemi, nöromusküler (kas güçsüzlüğü, parestezi, parezi), intestinal (kusma, konstipasyon, meteorizm), renal (poliüri, polidipsi) ve kardiyak (impuls oluşumu ve iletim bozuklukları) semptomlar halinde kendini gösterebilir. Ciddi potasyum kayıpları paralitik

bağırsak tıkanıklığı, bilinç bozukluğu ve hatta komaya neden olabilir.

Hipokalsemi nadir vakalarda tetaniyi tetikleyebilir.

Hipomagnezemi sonucu, nadir vakalarda tetani veya kardiyak aritmi oluşumu gözlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hepatoselüler yetersizliği olan hastalarda hepatik ensefalopati

Seyrek: Parestezi, vertigo, uyuklama, konfüzyon, kafada basınç hissi

Bilinmiyor: Baş dönmesi, bayılma ve bilinç kaybı, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Seyrek: Miyopun ilerlemesi, bulanık görme, hipovolemi belirtileri ile beraber görme bozuklukları

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 (özellikle yaşlı hastalarda)

Diürezin çok yoğun olması durumunda, özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda olmak üzere, dolaşım şikayetleri (dolaşım kollapsı dahil) oluşabilir. Bu şikayetler çoğunlukla baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, ağız kuruluğu ve susuzluk, hipotansiyon ve ortostatik disregülasyon olarak kendini gösterir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Seyrek: Kusma, diyare

Çok seyrek: Akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: İntrahepatik kolestaz, kolestatik sarılık, hepatik iskemi, hepatik transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Seyrek: Lupus eritematöz atağı veya aktivasyonu

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Bacak kası krampları, asteni, kronik artrit.

Bilinmiyor: Çoğu zaman ciddi hipokalemi şeklinde olmak üzere rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatininde artış

Yaygın: İdrar miktarında artış

Seyrek: Tübülointerstisyel nefrit

Bilinmiyor: İdrarda sodyum artışı, idrarda klorür artışı, kanda üre artışı, üriner tıkanıklık belirtileri (örn. prostatik hipertrofi, hidronefroz, üreterik stenoz hastalarında) ve hatta ikincil komplikasyonlara beraber idrar retansiyonu (Bkz. Bölüm 4.4), prematüre bebeklerde nefrokalsinoz ve/veya nefrolithiyazis (Bkz. Bölüm 4.4), böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)

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: İntramusküler 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: 0 312 218 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. Doz aşımı, hipotansiyon, ortostatik disregülasyon, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi) veya alkoloza neden olabilir. Daha ciddi sıvı kaybı durumunda, belirgin hipovolemi, dehidratasyon, dolaşım kollapsı ve tromboz gelişme eğilimi gösteren hemokonsantrasyon gelişebilir. Hızlı su ve elektrolit kayıplarında deliryum gözlenebilir. Nadir vakalarda anafilaktik şok (semptomları: terleme, bulantı, siyanoz, kan basında ciddi düşüş, bilinç bulanıklığı ve hatta koma) görülebilir

Tedavi: 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. Hemodiyaliz furosemid eliminasyonunu hızlandırmaz.

Doz aşımında veya hipovolemi belirtileri durumunda (hipotansiyon, ortostatik disregülasyon) UREVER tedavisi derhal durdurulmalıdır.

Yaşamsal bulguların takibine ilave olarak, su ve elektrolit dengesi, asit-baz eşitliği, kan şekeri ve idrardaki nitrojen içeren bileşikler için yinelenen kontroller yapılmalı ve gerektiğinde deviyasyonlar düzeltilmelidir.

Miksiyon bozuklukları olan hastalarda (örn. prostat hiperplazisi olan hastalar) serbest idrar akışı sağlanmalıdır çünkü idrarın ani olarak yüksek miktarlarda akışı mesanenin aşırı gerilmesi ile beraber üriner retansiyona neden olabilir.

Hipovolemi tedavisi: volüm replasmanı

Hipokalemi tedavisi: potasyum replasmanı

Dolaşım kollapsı tedavisi: Bacaklar havaya gelecek şekilde supin pozisyonu, eğer gerekliyse şok tedavisi

Anafilaktik şok durumunda alınacak acil önlemler

İlk belirtiler ortaya çıktığında (örn. kızarma, ürtiker gibi deri reaksiyonları, huzursuzluk, baş ağrısı, terleme, bulantı, siyanoz) aşağıdakiler uygulanmalıdır:

- enjeksiyon/infüzyon durdurulur, damar yolu açık tutulur.
- genel acil durum önlemlerinin yanı sıra, hasta bacaklar yukarıda olacak şekilde sırtüstü pozisyonda yatırılır, solunum yolları açık tutulur ve oksijen verilir.
- Eğer gerekli ise acil yoğun bakım önlemleri uygulanır (adrenalin (epinefrin), volüm replasman sıvıları, glukokortikoidler dahil).

1/1000'lik bir adrenalin çözeltisinin 1 ml'si 10 ml'ye seyreltilir ve bu çözeltinin 1 ml'si (0,1 mg adrenalin) nabız ve kan basıncı kontrol edilerek ve olası aritmi durumu takip edilerek yavaş bir şekilde enjekte edilir. Adrenalin uygulaması gerekirse tekrarlanabilir.

Daha sonra intravenöz yolla bir glukokortikoid (örn. 250 mg metilprednisolon) uygulanır. Gerekirse glukokortikoid dozları tekrarlanır.

Çocuklarda, yukarıda belirtilen dozlar vücut ağırlığına göre ayarlanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Yüksek tavanlı diüretikler, Sülfonamidler (yalın)

ATC kodu: C03CA01

Etki mekanizması:

Furosemid, nispeten güçlü ve kısa ömürlü hızlı başlangıçlı diürez sağlayan bir kıvrım diüretiktir. Furosemid, Henle kıvrımının kalın çıkan kolunun luminal hücre membranında yer alan $\text{Na}^+\text{K}^{+2}\text{Cl}$ -eş-transport sistemini bloke eder: dolayısıyla, furosemidin salüretik etkisinin etkililiği, ilacın bir anyon transport mekanizması yoluyla tübüler lümene ulaşmasına bağlıdır. Diüretik etki, Henle kıvrımının bu kesiminde sodyum klorür reabsorpsiyonunun 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 feed-back 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-anjiyotensin sistemi ve bozulmamış prostaglandin sentezinin aktivasyonu ile yeterli böbrek fonksiyonunu gerekli kıldığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, natriüretik etkisinden dolayı, furosemid hipertansif hastalarda katekolaminlere karşı artmış olan vasküler reaktiviteyi düşürmektedir.

Furosemidin antihipertansif etkililiği sodyum atılımında artışa, kan hacminde azalmaya ve vasküler düz kasın vazokonstriktör uyarılara duyarlılığında azalmaya bağlanabilir.

Farmakodinamik özellikler:

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 natriürezde 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 bağlanmasının düşmesi halinde furosemidin etkisi azalır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Furosemid gastrointestinal yoldan hızla emilir. İlacın emilimi bireyler arası ve birey içi geniş 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 etkilenir ve %30'a kadar düşebilir (örn., Nefrotik sendromda).

Besinlerle birlikte alındığında furosemidin emiliminin etkilenip etkilenmediği ve ne ölçüde 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: İdrarda geri alınan maddelerin %10 ila %20'si furosemidin bir glukuronid metabolitinden oluşmaktadır.

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.

Normal renal fonksiyonda furosemidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir; terminal renal yetmezlikte ise 24 saate kadar uzayabilir.

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 yetmezliğinde, furosemidin eliminasyonu yavaşlar ve yarılanma ömrü uzar; şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda terminal yarılanma ömrü 24 saate varabilir.

Nefrotik sendromda azalmış plazma protein konsantrasyonu daha yüksek serbest (bağlanmamış) 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.

Diğer:

Konjestif kalp yetmezliği, şiddetli hipertansiyon ve geriyatrik popülasyon:

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, furosemid eliminasyonu yavaşlayabilir. Eğer bebeğin glukuronizasyon kapasitesi bozursa, 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 güvenlik 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) görülmüştür.

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 toksisitesi:

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.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
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

UREVER, 2 mL'lik (=20 mg) 5 ampul veya 100 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52

Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

240/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 20.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ