Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/445/avisemid-20mg-2ml-im-iv-enjeksiyonluk-cozelti-i
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C03CA01

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVİSEMİD 20 mg/2 ml Enjeksiyon ve İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Furosemid 20 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit k.m.
Sodyum klorid 15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril enjeksiyon solüsyonu.
Berrak, partikülsüz, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Kronik konjestif kalp yetersizliği 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 sendromla bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavisi gerekiyorsa)
- Karaciğer hastalığıyla 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 uygulanamadığı 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.

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

AVİSEMİD ampul şırıngada başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

AVİSEMİD, tamponlama kapasitesi olmayan yaklaşık 9 pH değerine sahip bir çözeltidir. Bu nedenle, etkin madde 7'nin altındaki pH değerlerinde çökelebilir. Dolayısıyla, eğer bu çözelti seyreltilecek olursa, seyreltilen çözeltinin pH'sının zayıf alkalen ila 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 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 yanıta gore 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 yanıta göre her yarım saatte bir kademeli olarak arttırılarak belirlenebilir.

Akut böbrek yetersizliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi:
Furosemide başlanmadan 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 yanıta 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 yanıta 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 yanıta göre ayarlanabilir. Günlük dozun iki veya üçe bölünmüş dozlar halinde verilmesi önerilmektedir.

Akut konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu
Önerilen oral başlangıç dozu, intravenöz bolus enjeksiyonu yoluyla verilen 20 mg – 40 mg'dır. Bu doz, gerektiğinde yanıta 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 yanıta göre ayarlanabilir.

Zehirlenmede zorlu diürez desteği
Furosemid, elektrolit çözeltileri infüzyonlarına ek olarak intravenöz yoldan verilir. Doz, furosemide yanıta 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 popülasyon:
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.

Geriyatrik popülasyon:
Demansı olan yaşlı hastalarda doz ayarı dikkatli yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

AVİSEMİD aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Furosemide ya da AVİSEMİD'in 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.
AVİSEMİD 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 hastalardan (ör. nefrotik sendromla bağıntılı olarak (furosemidin etkisi zayıflayabilir ve ototoksisitesi 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 tiyazid 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.

<u>Anafilaktik şok durumunda genellikle aşağıdaki acil önlemlerin alınması önerilir:</u>
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 (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 sübstitüsyonu yapılır.

Diğer tedavi önlemleri:
Sun'i 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 dozda sodyuma 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 farmasötik formülasyona bağlıdır. Oral AVİSEMİD 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 anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ya da anjiotensin 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 anjiotensin 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 hiperüresemiye 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 toksisitesini olduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Furosemid plasenta bariyerini geçmektedir. Zorlayıcı tıbbi nedenler olmadığı taktirde 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 dozlarda erkek ve dişi sıçanların ve günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarda dişi farelerin fertilitesini 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 uterusta 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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
- Sodyum ve klorür ve sonuç olarak su atılımında artış
- Diğer elektrolitlerin (özellikle potasyum, kalsiyum ve magnezyum) atılımında artış.
- Semptomatik elektrolit bozuklukları ve metabolik alkaloz
- Özellikle yaşlı hastalarda hipovolemi ve dehidratasyon kan kreatinin ve üre düzeylerinde geçici artışlar
- Kolesterol ve trigliserid serum düzeylerinde artış
- Serum ürik asit düzeylerinde artış ve gut atakları
- Glukoz toleransında azalma. Diabetes mellitus hastalarında bu durum metabolik kontrolün bozulmasına yol açabilir; latent diabetes mellitus manifest olabilir.

Vasküler hastalıklar
- Ortostatik hipotansiyonu içeren hipotansiyon
- Tromboz oluşumuna eğilim
- Vaskülit

Renal ve üriner sistem hastalıklar
- Kısmi idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda akut idrar retansiyonu
- İnterstisyel nefrit
- Prematüre bebeklerde nefrokalsinoz / nefrolityazisi

Gastrointestinal hastalıklar
- Bulantı, kusma, diyare
- Akut pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar
- İntrahepatik kolestaz, karaciğer transaminazlarında artış

Kulak ve labirent hastalıklar
- Özellikle de böbrek yetersizliği, hipoproteinemi (örn., Nefrotik sendromda) olan hastalarda ve/veya intravenöz furosemid çok hızlı verildiğinde, çoğunlukla geçici olmakla birlikte işitme bozuklukları ve tinnitus

Deri ve subkutan doku hastalıkları

- Kaşıntı, ürtiker, diğer döküntüler veya büllöz lezyonlar, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfolyatif dermatit, purpura, ışığa duyarlılık

İmmün sistem hastalıkları
- Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar (örn. şokla birlikte)

Sinir sistemi hastalıkları
- Parestezi
- Hepatoselüler yetersizliği olan hastalarda hepatik ensefalopati görülebilir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
- Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi
- Eozinofili
- Hemokonsantrasyon

Konjenital ve ailesel/ genetik hastalıkları
- Furosemidin prematüre bebeklere yaşamın ilk haftası içinde uygulanması halinde, patent ductus arteriosusun devam etme riskinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama yeri hastalıkları
- İntramüsküler enjeksiyonu takiben ağrı gibi lokal reaksiyonlar
- Ateş

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: 0800 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 sağayan bir kulp diüretiktir. Furosemid, Henle kulpunun kalın çıkan kolunun luminal hücre membranında yer alan Na+K+2Cl-eş-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 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 geri bildirim mekanizmasını kesintiye uğratır ve bunun sonucu da, salüretik aktivitede hiçbir azalma olmamasıdır. Furosemid renin- anjiotensin-aldosteron sisteminin doza bağlı stimülasyonuna neden olur.

Kalp yetersizliğinde, furosemid kardiyak pre-load'da (venöz kapasitans damarları seyrelterek) akut bir azalmaya neden olur. Bu erken vasküler etkinin prostaglandin aracılığıyla oluştuğu ve renin-anjiotensin sistemi ve bozulmamış prostaglandin sentezinin aktivasyonu ile yeterli böbrek fonksiyonunu gerekli kıldığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, natriüretik etkisinden dolayı, furosemid hipertansif hastalarda artan vasküler reaktiviteyi katekolaminlere düşürmektedir.

Furosemidin antihipertansif etkililiği sodyum atılımında artışa, kan hacminde azalmaya ve vasküler düz kasın vazokonstriktör uyaranlara 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 sigmoit 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

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 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: 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 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, 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 LD_{50}'si fare ve sıçanlarda 1050 – 4600 mg/kg vücut ağırlığı arasında ve kobaylarda 243 mg/kg vücut ağırlığıdır. Köpeklerde, oral LD_{50} yaklaşık 2000 mg/kg vücut ağırlığıdır ve i.v. LD_{50} 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 dozlarda 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 karsinojenezi, 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 dozlarda erkek ve dişi sıçanların ve günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarda dişi farelerin fertilitesini 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 uterusta 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 ÖZELLİKLERİ

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
AVİSEMİD ampul, 2 ml'lik (=20 mg) 5 ampul ve 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Avicenna Farma Dış Tic. ve Paz. A.Ş.
Şerifali Mahallesi Bayraktar Bulvarı Söyleşi Sokak No: 6/2 (34775)
Ümraniye/İSTANBUL
Tel: 0216 528 60 00
Faks: 0216 528 60 98
e-posta: info@avicennafarma.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/355

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ