

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LASİX® 500 mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet;

Furosemide.....500 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz.....55.0 mg

Diğer yardımcı maddeler için (bkz: bölüm 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık sarı renkli oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LASİX 500 tablet, yalnızca glomerüler filtrasyonu çok düşük olan hastalarda kullanıma yöneliktir.

Sıvı retansiyonlu ve hipertansiyonlu diyaliz öncesi dönemdeki kronik böbrek yetmezliği.

Terminal böbrek yetmezliği, rezidüel diürezisi devam ettirmek için.

LASİX'in 120mg/gün'e kadar olan oral dozlarına cevap vermeyen nefrotik sendromlu hastalarda.

Olması yakın veya halen mevcut olan akut böbrek yetmezliğinde (rezidüel filtrasyonun mevcut olması koşulu ile, sıvı atılımının devamını sağlamak ve parenteral beslenmeyi kolaylaştırmak için).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sıvı retansiyonlu ve hipertansiyonlu diyaliz öncesi dönemdeki kronik böbrek yetmezliği:

Eğer günlük 120mg oral doza (40mg LASİX, 3 tablet) yeterli cevap alınamazsa, tedavi dozu LASİX 500mg olarak değiştirilebilir. Günlük doz 250 mg'dan (1/2 tablet LASİX 500) 1500mg'a (3 tablet) kadar yükseltilebilir. Diyaliz hastalarında doz, rezidüel diürez ve vücut ağırlığına bağlıdır. Günlük doz genellikle 250mg ve 1500mg (1/2-3 tablet LASİX 500) arasındadır.

Nefrotik sendrom:

Eğer günlük oral 120 mg doza (40mg LASİX, 3 tablet) yeterli cevap yoksa tedavi, LASİX 500 tablet olarak değiştirilebilir. Günlük doz genellikle 250 mg ve 500mg (1/2-1 tablet Lasix 500) arasındadır.

Olması yakın veya halen mevcut akut böbrek yetmezliğinde dozaj:

Dozun hastanın ihtiyacına göre ayarlanabilmesi için, LASİX başlangıçta intravenöz yoldan uygulanmalıdır. LASİX'in uzun süre verilmesini gerektiren hallerde ve klinik seyirin tablet formuna geçilebilmesini mümkün kıldığı durumlarda, oral doz da istenilen etkiye göre ayarlanmalıdır. 24 saatlik zaman içerisinde 1500mg LASİX maksimum dozunun aşılması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

LASİX 500 tablet, aç karnına az miktarda su ile yutulmalıdır. Üçlü çentik, tabletlerin bölünmesini kolaylaştırır.

Genellikle tedavi sırasında sıvı ve elektrolit dengesinin yakın takibi önerilmektedir. Serum kreatinin ve üre, plazma elektrolitleri, özellikle potasyum, kalsiyum, klor ve bikarbonat düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Karbonhidrat metabolizması izlenmelidir.

Tedavi süresi doktor tarafından, hastalığın yapısı ve şiddetine bağlı olarak belirlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda dozaj vücut ağırlığına göre azaltılmalıdır.

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.

Geriatrik popülasyon:

Demansı olan yaşlı hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

LASİX aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Furosemide ya da LASİX'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

LASİX'in 500 mg tablet formu sadece belirgin bir glomerüler filtrasyon düşüşü olan hastalarda kullanılmalıdır. Aksi takdirde aşırı sıvı ve elektrolit kaybı riski vardır.

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.

LASİX 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 ototoksitesisi 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 patofizyolojik mekanizma ve ölüme yol açan 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 kullanımından kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 LASİX 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 ototoksitesisini arttırabilir. Bu durum 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 nefrotoksitesisi 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 ilaçlar 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, metotreksat ve furosemid 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 arttıran sempatomimetiklerin (örn., epinefrin, norepinefrin) etkileri azalabilir. Kürar-tipi kas gevşeticilerinin veya teofillinin 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 hiperüremiye ve siklosporinin renal urat atılımını bozmasına sekonder olarak gutlu artrit 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

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 takdirde gebelik sırasında verilmemelidir. Gebelik sırasında tedavi fetal büyümenin izlenmesini gerektirmektedir.

Laktasyon dönemi

Furosemid anne 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.(bkz: bölüm 5.3)

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 bozuklukları

- 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 hale gelebilir.

Vasküler bozukluklar

- Ortostatik hipotansiyonu içeren hipotansiyon
- Tromboz oluşumuna eğilim
- Vaskülit

Böbrek ve idrar bozuklukları

- Kısmi idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda akut idrar retansiyonu
- İnterstisyel nefrit
- Prematüre bebeklerde nefrokalsinoz / nefrolityazisi

Gastrointestinal bozukluklar

- Bulantı, kusma, diyare
- Akut pankreatit

Hepato-bilier bozukluklar

- İntrahepatik kolestaz, karaciğer transaminazlarında artış

Kulak ve iç kulak bozuklukları

- 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 deri altı doku bozuklukları

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Sinir sistemi bozuklukları

- Parestezi
- Hepatoselüler yetersizliği olan hastalarda hepatik ensefalopati görülebilir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

- Trombositopeni, lökopeni, agranüloitoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi
- Eozinofili
- Hemokonsantrasyon

Konjenital ve kalımsal genetik bozukluklar

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

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

ATC kodu: C03CA01

Farmakoterapötik grup: Kıvrım diüretikleri

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 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 uğratar ve bunun sonucu da, salüretik aktivitede hiçbir azalma olmamasıdır. Furosemid renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin doza bağlı stimülasyonuna neden olur.

Kalp yetmezliğinde, furosemid kardiyak pre-load'da (venöz kapasitans damarları seyrelterek) 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 artan vasküler reaktiviteyi katekolaminlere 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

Emilim:

Furosemid gastrointestinal yoldan hızla emilir. Tmax, LASİX 40 mg tablet için 1 – 1.5 saattir. 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.

Biyotransformasyon:

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

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. Furosemidin bir glukuronid metaboliti idrarda geri alınan maddelerin %10 ila %20'sinden sorumludur. 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 plasantal bariyeri geçer ve fetüse yavaş yavaş taşınır. Fetüs veya yeni doğan bebekte anne ile aynı konsantrasyonda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/ karaciğer yetmezliği:

Ölümcül böbrek yetmezliği olan hastalarda LASİX'in biyoyararlanımı değişmez.

Böbrek yetmezliğinde, 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 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 uğrar.

Karaciğer yetmezliğinde, 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.

Pediyatrik hastalar:

Böbreğin matürite durumuna bağlı olarak, furosemidin 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 klerens erişkinlerdeki ile aynıdır.

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.

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) 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 nitrozamin 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.

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.

Teratojenite:

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

Laktoz

Aerosil 200

Talk

Mısır nişastası

Primojel

Magnezyum Stearat

Kinolin sarısı (E 104)

Seluloz (toz)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Lasix tablet 500 mg, 20 tabletlik cam şişe ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş. İlaç Fabrikası
İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

126/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.08.1977

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ