

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lasix Retard, 60 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 60 mg furosemiidi.

INN. *Furosemidum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tursed.

Arteriaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav ravitoime saavutamiseks võetak annus peaks olema võimalikult väike.

Furosemiidi manustatakse veeni ainult juhtudel, kui suukaudne ravi ei ole võimalik, piisavalt efektiivne või vajalik on väga kiire toime. Intravenoosselt manustamiselt on soovitatav üle minna suukaudsele nii ruttu kui võimalik.

Täiskasvanutel on furosemiidi maksimaalne soovitatud annus nii intravenoosselt kui suu kaudu 1500 mg ööpäevas.

Kui ei ole määratud teisiti, on annustamisjuhised täiskasvanutel järgmised:

Südame-, maksa- või neerude funktsioonihäiretest põhjustatud tursed

Algannus on tavaliselt 1 kõvakapsel 1 kord ööpäevas, eelistatult hommikul. Rasketel juhtudel võib ravi alustada kahe kõvakapsliga.

Säilitusannus on 1 kõvakapsel päevas või 2...3 päeva järel. Ebapiisava toime korral võib manustada 2 kõvakapslit päevas või 2...3 päeva järel.

Nefrootilise sündroomi korral peab annuse määramisel olema ettevaatlik kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu.

Hüpertensioon

Tavaliselt manustatakse 1 kõvakapsel 1 kord ööpäevas monoteerapiana või kombineeritult teiste ravimitega. Rasketel juhtudel võib ravi alguses manustada 2 kõvakapslit ööpäevas.

Kõvakapslid tuleb katki närimata alla neelata koos piisava koguse veega (1/2...1 klaasitäit).

Kõvakapslid peab manustama tühja kõhuga.

Ravi kestus sõltub näidustusest ja haiguse raskusastmest.

Lapsed

Lasix Retard ei sobi lastele toimeaine suure sisalduse tõttu. Lastel on furosemiidi soovitatav annus suu kaudu manustamisel 2 mg/kg kehakaalu kohta ja maksimaalne ööpäevane annus 40 mg.

4.3 Vastunäidustused

Lasix Retard kõvakapsleid ei tohi võtta patsiendid, kellel on:

- ülitundlikkus furosemiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes; sulfoonamiididele (nt sulfoonamiidantibiootikumid ja sulfanüüluuread) allergilistel patsientidel või esineda ristsensitiivsus furosemiidile;
- neerupuudulikkus, millega kaasneb anuuria;
- maksakooma või koomaeelne seisund;
- raskekujuline hüpokaleemia (vt lõik 4.8);
- raskekujuline hüponatreemia;
- hüповoleemia või dehüdratatsioon
- imetamine (vt lõik 4.6).

Lasix Retard 60 mg toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel ei sobi lastele toimeaine suure sisalduse tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Furosemiidiga ravitavatel patsientidel, eriti eakatel, teisi hüpotensiooni põhjustavaid ravimeid kasutavatel patsientidel ja teiste hüpotensiooni riski põhjustavate seisunditega patsientidel võib esineda sümptomaatilist hüpotensiooni, mis põhjustab pearinglust, minestamist või teadvuse kaotust.

Uriini vaba väljavool peab olema tagatud, vastasel korral võib äkiline uriiniteke põhjustada uriini retentsiooni koos põie ületäitumisega. Kuseteede osalise obstruktsiooniga (nt põie tühjenemishäiretega, prostata hüperplaasiaga või ureetra stenoosiga) patsiendid vajavad eriti hoolsat jälgimist, eriti ravi algfaasis.

Eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel on:

- hüpotensioon;
- oht vererõhu järsu languse tekkeks, nt pärgarterite või ajuveresoonte märkimisväärse stenoosi korral;
- latentne või manifesteerunud diabeet (vajalik on regulaarne veresuhkru sisalduse kontrollimine);
- podagra (regulaarselt on vajalik jälgida kusihappe sisaldust vereseerumis);
- hepatoreaalne sündroom, st väljendunud neerutalitluse häire koos kaasneva maksahaigusega;
- hüpoproteineemia (nt nefrootilise sündroomi korral), vajalik on annuse kohandamine;
- urineerimishäired (nt prostata hüpertroofia, hüdronefroos, ureeteri stenoos).

Pikaajalisel ravil furosemiidiga peab regulaarselt kontrollima seerumi elektrolüütide (eriti naatriumi, kaaliumi, kaltsiumi), bikarbonaatide, kreatiniini, urea ja kusihappe ja veresuhkru sisaldust. Eriti tähelepanelik peab olema patsientide puhul, kellel on suurenenud oht elektrolüütide tasakaalu häire tekkeks või tõsise dehüdratatsiooni korral (oksendamine, kõhulahtisus, rohke higistamine). Hüповoleemia, dehüdratatsioon, väljendunud elektrolüütide või happe-leelistasakaalu häired tuleb vajadusel korrigeerida. Vajalikuks võib osutada ravi ajutine katkestamine furosemiidiga.

Kehakaalu langus suurenenud uriini eritumise tõttu ei tohi ületada 1 kg/ ööpäevas, sõltumata eritunud uriini hulgast.

Kasutamine koos risperidooniga

Risperidooni platseebokontrolliga uuringutes eakatel, dementsusega patsientidega täheldati kõrgemat suremuse määra neil patsientidel, keda raviti korruga furosemiidi ja risperidooniga (7,3%; keskmine vanus 89 aastat, vanusevahemik 75...97 aastat), võrreldes nende patsientidega, keda raviti ainult risperidooniga (3,1%; keskmine vanus 84 aastat, vanusevahemik 70...96 aastat) või ainult

furosemiidiga (4,1%; keskmine vanus 80 aastat, vanusevahemik 67...90 aastat). Samaaegsel ravil risperidooni ja teiste diureetikumidega (põhiliselt tiasiiddiureetikumide kasutamisel väikestes annustes) sarnaseid leide ei täheldatud.

Nende leidude seletamiseks ei ole kindlaks tehtud patofüsioloogilist mehhanismi ja surma põhjustes ei ole leitud seaduspära. Sellele vaatamata tuleb olla ettevaatlik ja enne kasutamist hoolikalt kaaluda riski ja kasu suhet risperidooni kombinatsioon- või kaasuval ravil teiste diureetikumidega. Suremuse esinemissagedus ei tõusnud patsientide seas, kes kasutasid risperidooni samaaegselt koos teiste diureetikumidega.

Ravist sõltumata oli dehüdratsioon peamiseks suremuse riskifaktoriks ning seetõttu tuleb seda vältida eakatel dementsusega patsientidel (vt lõik 4.3).

On võimalus süsteemse erütematoosse luupuse ägenemiseks või aktiveerumiseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üksikjuhtudel on furosemiidi intravenoosne manustamine 24 tunni jooksul pärast kloraalhüdraadi manustamist põhjustanud naha punetust, higistamist, rahutust, iiveldust, vererõhu tõusu ja tahhükardiat. Seetõttu peab vältima furosemiidi ja kloraalhüdraadi samaaegset manustamist.

Aminoglükosiidide (nt kanamütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin) ja teiste ototoksiliste ravimite ototoksilisus võib suureneada samaaegsel furosemiidi manustamisel. Kuna see võib põhjustada pöördumatu kahjustuse, ei tohi neid ravimeid ja furosemiidi ilma meditsiinilise hädavajaduseta samaaegselt manustada.

Furosemiidi ja tsisplatiini samaaegne manustamine võib põhjustada kuulmise kahjustust. Kui ravi ajal tsisplatiiniga osutub vajalikuks diureesi forsseerimine furosemiidiga, peab selle annus olema väike (nt 40 mg normaalse neerufunktsiooni korral) ning vedelikubilanss positiivne, muidu võib tsisplatiini nefrotoksilisus võimenduda.

Furosemiidi ja sukralfaati tohib suu kaudu manustada ainult 2-tunnise vahega teineteise suhtes, sest sukralfaati vähendab furosemiidi imendumist soolest ja seega ka selle toimet.

Furosemiid vähendab liitiumisoolade eritumist, mistõttu tugevneb liitiumi kardio- ja nefrotoksiline toime. Kui patsient kasutab raviks samaaegselt liitiumi ja furosemiidi, tuleb vere liitiumisisaldust regulaarselt kontrollida.

Furosemiid võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite toimet. Ravi diureetikumidega võib põhjustada raskekujulist vererõhu langust ja neerutalitluse halvenemist (k.a neerupuudulikkus) eriti kombinatsioonravi korral AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistidega olukorras, kus AKE inhibiitorit või angiotensiin II retseptori antagonistit manustatakse esimest korda või esmakordselt suurendatud annuses. Seetõttu tuleks võimalusel kaaluda furosemiidravi ajutist katkestamist või vähemalt annuse vähendamist 3 päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga või nende planeeritavat annuse suurendamist.

Risperidoon: enne kasutamist tuleb hoolikalt kaaluda riski ja kasu suhet risperidooni kombinatsioon- või kaasuval ravil furosemiidi või teiste diureetikumidega. Vt lõik 4.4 seoses suurenenud suremuse riskiga eakatel dementsusega patsientidel, kes kasutavad samaaegselt risperidooni.

Levotüroksiin: furosemiidi suured annused võivad pärssida kilpnäärme hormoonide seondumist transportvalkudega ja seeläbi põhjustada kilpnäärme hormoonide vaba fraktsiooni sisalduse esialgset mööduvat suurenemist, millele järgneb kilpnäärme hormoonide taseme üldine langus. Kilpnäärme hormoonide taset peab jälgima.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (nt indometatsiin, atsetüülsalitsüülhape) võivad nõrgendada furosemiidi toimet. Patsientidel, kelle ringleva vere maht on vähenenud (hüповoleemia või

dehüdratatsioon), võib tekkida äge neerupuudulikkus. Salitsülaatide suurte annuste toksilisus võib furosemiidiga koosmanustamisel suurenedada.

Manustamisel koos fenütoiiniga võib furosemiidi toime nõrgeneda.

Kortikosteroidide, karbenoksolooni ja lahtistite kauakestev samaaegne kasutamine furosemiidiga võib lisada kaaliumivaeguse tekke ohtu. Sarnaselt toimib ka lagritsa söömine suurtes kogustes.

Furosemiidi manustamisel samaaegselt südameglükosiididega peab arvestama, et furosemiidi mõjul tekkiva hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia mõjul on müokardi tundlikkus südameglükosiididele suurenenud. Kirjeldatud elektrolüütide muutused võivad lisada pikenenud QT intervalli sündroomi põhjustavate ravimite (nt terfenadiin, I ja III klassi antiarütmilised ravimid) toksilisust.

Furosemiidi manustamisel koos teiste hüpertensioonivastaste ravimite, diureetikumide või vererõhku potentsiaalselt langetavate ravimitega on oodata vererõhu tugevamat langust.

Probenetsiidid, metotreksaat ja teised intensiivse renaalse tubulaarsekretsiooniga ravimid võivad furosemiidi toimet nõrgendada. Furosemiid võib pärssida nende ravimite eritumist neerude kaudu. Furosemiidi ja loetletud ravimite suurte annuste samaaegne manustamine võib põhjustada ravimite kontsentratsiooni tõusu vereplasmas ja suurendada furosemiidi ja kaasuva ravi kõrvaltoimete ohtu.

Antidiabeetiliste ja sümpatomimeetiliste ravimite (nt adrenaliin, noradrenaliin) toime võib furosemiidi mõjul nõrgeneda. Kuraaretaoliste lihaslõõgastite ja teofüllini toime võib furosemiidi mõjul tugevneda.

Furosemiid võib tugevdada nefrotoksiliste ravimite toksilist toimet neerudele. Nefrotoksiliste antibiootikumide (nt aminoglükosiididid, tsefalosporiinid, polümüksiinid) samaaegsel manustamisel furosemiidiga võib tekkida neerutalitluse häire.

Samaaegsel ravil tsüklosporiin A (võib pidurdada kusihappesoolade eritumist neerudes) ja furosemiidiga, võib ravimite koosmõju tulemusel suurenedada oht hüperurikeemilise artriidi tekkeks.

Kontrastainetest põhjustatud nefropaatiast ohustatud patsientide ravil furosemiidiga on suurem oht neerutalitluse häire tekkeks, võrreldes eelneva intravenoosse hüdratatsiooniga enne kontrastainete manustamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Furosemiidi võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui loodetak kasu ületab võimalikku ohtu lootele, sest furosemiid läbib platsentaarbarjääri. Furosemiidi kasutamisel raseduse ajal tuleb jälgida loote kasvu.

Furosemiid eritub rinnapiima ja pidurdab laktatsiooni. Seetõttu ei tohi furosemiidi manustamise ajal last rinnaga toita (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tulenevalt individuaalsest ravivastusest võivad patsiendi reaktsiooni- ja kontsentratsioonivõime ning sellest tulenevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime halveneda. See väljendub enam ravi alguses, ravimi vahetamisel või samaaegsel alkoholi tarbimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sagedus põhineb kirjandusandmetel, mis viitavad uuringutele, kus kasutati furosemiidi kokku 1387 patsiendi raviks kõikides annustes ja näidustustel. Kui kõrvaltoime esinemissagedus ühe ja sama kõrvaltoime jaoks oli erinev, valiti väljendamiseks kõrgem esinemissagedus.

Kõrvaltoimed on esitatud, kasutades kõrvaltoimete esinemissageduse jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$; $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: hemokontsentratsioon.

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Harv: leukopeenia, eosinofiilia.

Väga harv: agranulotsütoos, aplastiline või hemolüütiline aneemia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: rhabdomyolüüsi juhtumid, sageli kaasuva raske hüpokaleemiaga (vt lõik 4.3).

Närvisüsteemi häired

Sage: maksapuudulikkusega patsientidel võib esineda hepaatiline entsefalopaatia (vt lõike 4.3 ja 4.4).

Harv: paresteesia.

Teadmata: pearinglus, minestamine ja teadvuse kaotus; peavalu.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: kuulmishäired (enamasti mööduv), eriti neerupuudulikkuse või hüpoproteineemiaga (nt nefrootilise sündroomi korral) patsientidel ja/või kui intravenooset furosemiidi on manustatud liiga kiiresti. Furosemiidi suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt on teatatud kurtusest (mõnikord pöördumatu).

Harv: tinnitus.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus.

Harv: oksendamine, diarröa.

Väga harv: äge pankreatiit.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: uriini mahu suurenemine.

Harv: tubulointerstitiaalne nefriit.

Teadmata: naatriumi sisalduse tõus uriinis, kloriidide sisalduse tõus uriinis, uriinipeetus (kuseteede osalise obstruktsiooniga patsientidel, vt lõik 4.4), nefrokaltsinoos/nefrolitiaas enneaegsetel imikutel (vt lõik 4.4), neerukahjustus (vt lõik 4.5).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: pruritus, urtikaaria, lööbed, bulloosne dermatiit, *erythema multiforme*, pemfigoid, eksfoliatiivne dermatiit, purpur, fotosensitiivsus.

Teadmata: Stevens'i-Johnson'i sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, lihhenoidsed reaktsioonid.

Ainevahetus- ja toitumishäired (vt lõik 4.4)

Väga sage: elektrolüütide tasakaalu häired (sh sümptomaatilised), dehüdratsioon ja hüповoleemia (eriti eakatel patsientidel), kreatiniini sisalduse tõus veres, trigütseriidide sisalduse tõus veres.

Sage: hüponatreemia, hüpokloreemia, hüpokaleemia, kolesterooli sisalduse tõus veres, kusi-happe sisalduse tõus veres ja podagra atakid.

Aeg-ajalt: glükoosi taluvuse häire. Latentne diabeet võib manifestseeruda (vt lõik 4.4).

Teadmata: hüpokaltseemia, hüpomagneseemia, urea sisalduse tõus veres, metaboolne alkaloos.

Furosemiidi vää- ja/või pikaajalisest kasutamisest tekkinud pseudo-Barter'i sündroom

(hüpokloreemia, hüpokaleemiline metaboolne alkaloos ja teisene hüperaldosteronism normaalse või madala vererõhuga, mis on põhjustatud naatriumi kaost neerude kaudu).

Vaskulaarsed häired

Harv: vaskuliit.

Teadmata: tromboos.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik.

Immuunsüsteemi häired

Harv: tõsised anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid (sh anafülaktiline šokk).

Teadmata: süsteemse erütematoosse luupuse ägenemine või aktiveerumine.

Maksa- ja sapiteede häired

Väga harv: kolestaas, transaminaaside aktiivsuse tõus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda või kroonilise üleannustamise kliiniline pilt sõltub vedeliku ja elektrolüütide kaotuse ulatusest. Üleannustamine võib põhjustada hüповoleemiat, dehüdratsiooni, hemokontsentratsiooni ja südame rütmihäireid (k.a atriventrikulaarne blokaad ja vatsakeste virvendus). Hüpotensioon võib süveneda šokini, võivad tekkida äge neerupuudulikkus, tromboos, deliriosne seisund, lõtv halvatus, apaatia ja segasus.

Furosemiidil puudub vastumürk. Kui ravimi suukaudsest manustamisest on möödas vähe aega, on süsteemse imendumise piiramiseks soovitatav teostada maoloputus või manustada aktiveeritud sütt.

Rasketel juhtudel peab jälgima elutähtsaid näitajaid, regulaarselt kontrollima vedeliku- ja elektrolüütide tasakaalu, happe-leelistasakaalu, veresuhkrut ja uriini lämmastikuühendite sisaldust ning vajadusel korrigeerima kõik kõrvalekalded.

Urineerimistakistusega patsientidel (nt prostata hüperplaasia) peab tagama vaba uriini äravoolu, sest ootamatu rohke uriini eritumine võib põhjustada uriinipaisu ja põie väljavenimise.

Hüповoleemia ravi: vedelikukao asendamine.

Hüpokaleemia ravi: kaaliumikao asendamine.

Tsirkulatoorse kollapsi ravi: pikaliasend koos ülestõstetud jalgadega, vajadusel šoki ravi.

Esmaabi anafülaktilise šoki korral

Esimeste nähtude (nt nahareaktsioon, uritkaaria, kuumatunne, rahutus, peavalu, higistamine, iiveldus) ilmnemisel tuleb luua veenitee. Lisaks tavapärastele meetmetele tuleb patsient panna pikaliasendisse ülestõstetud jalgadega ning tagada hingamisteede avatus.

Ravimeetmed esmaabiks

- kohene adrenaliini manustamine i.v.
Süstelahus kontsentratsiooniga 1:1000 lahjendatakse 10 ml-ni, või kasutades valmis süstelahust kontsentratsiooniga 1:10000, manustatakse aeglaselt veeni 1,0 ml (0,1 mg), kontrollides samaaegselt pulssi, vererõhku ja võimalike rütmihäirete teket. Adrenaliini manustamist võib vajadusel korrata.
- seejärel kaotatud vedeliku asendamine i.v., nt kolloidlahused, Ringeri lahus
- seejärel glükokortikoidid i.v., nt 250...1000 mg prednisolooni (v selle derivaati, nt metüülprednisolooni, ekvivalentses annuses). Glükokortikoidide manustamist võib vajadusel korrata

Ülaltoodud annused kehtivad normaalkaaluliste täiskasvanute puhul, lastele peab annust kohandama vastavalt kehakaalule.

Teised ravimeetmed vastavalt kliinilistele sümptoomidele: kopsude kunstlik ventilatsioon, antihistamiinid.

Südameseiskuse korral elustamine vastavalt eeskirjadele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lingudiureetikumid ATC-kood: C03CA01

Furosemiid on tugeva-, kiire- ja lühitoimeline lingudiureetikum. Furosemiid blokeerib Na^+ , 2Cl^- , K^+ ühise kandja ja nende ionide tagasiimendumise Henle lingu ülenevas osas. Selle tulemusena võib erituda kuni 35% glomerulaarfiltraadis sisalduvast naatriumist.

Suurenenud naatriumieritus tingib ka suurenenud uriinierituse (tänu vee osmootsele seondumisele) ja suurenenud kaaliumierituse neerutuubuli distaalses osas. Kaltsium- ja magneesiumioonide eritumine suureneb samuti. Lisaks mainitud elektrolüütide kaole võib väheneda kusihaape eritumine ning haape-leelistasakaal võib nihkuda metaboolse alkaloosi suunas.

Furosemiid katkestab tubuloglomerulaarse tagasiside mehhanismi *macula densa*'s, mistõttu ravimi salureetiline toime ei nõrgene.

Furosemiidi mõjutab annussõltuvalt reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS).

Südamepuudulikkuse korral vähendab furosemiid kiiresti südame eelkoormust, laiendades venoosseid mahuveresooni. Nimetatud varajast toimet veresoontele vahendavad prostaglandiinid ning toime eelduseks on normaalne neerutalitlus koos RAAS aktiveerumise ja intaktse prostaglandiinide sünteesiga.

Furosemiidi vererõhku langetav toime on tingitud naatriumkloriidi suurenenud eritumisest, veremahu vähenemisest ja veresoonte silelihaste vasokonstriktorse reaktiivsuse vähenemisest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub 60%...70% furosemiidist. Südamepuudulikkuse või nefrootilise sündroomiga patsientidel võib imendumine väheneda kuni alla 30%.

Lasix Retard'i absoluutne biosaadavus on ligikaudu 35%.

Suukaudsel manustamisel on eeldatav toime algus 30 minuti pärast. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 3,5 tunni pärast. Toime kestab 4...8 tundi.

Ligikaudu 95% furosemiidist seondub vereplasma valkudega.

Furosemiidi jaotusruumala on 0,2 l/kg (vastsündinutel 0,8 l/kg).

Furosemiid metaboliseeritakse maksas vaid vähesel määral (ligikaudu 10%) ja eritub peaaegu muutumatul kujul (2/3 neerude kaudu ja 1/3 sapiga soolestiku kaudu).

Furosemiidi poolväärtusaeg on normaalse neerufunktsiooni korral ligikaudu 1 tund, pikenedes kuni 3 tunnini terminaalsete neerupuudulikkuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse uuringuid on läbi viidud erinevate loomaliikidega. Suukaudsel manustamisel oli furosemiidi DL₅₀ rottidel ja hiirtel vahemikus 1050...4600 mg/kg, merisigadel 243 mg/kg.

Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringud on läbi viidud rottide ja koertega. 6 ja 12 kuud pärast ravimi manustamist täheldati mõlemal loomaliigil muutusi neerudes (sh koldeline fibroos, kaltsifikatsioon) neis katserühmades, kus annused ületasid inimestel tavaliselt kasutatavaid raviannuseid 10...20 korda.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Imetajate rakkude ja bakterite *in vitro* uuringutel on saadud nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi. Geen- ja kromosoommutatsioone on siiski õnnestunud indutseerida ainult suurte tsütotoksiliste furosemiidi annustega.

Kartsinogeensusuuringus suurenes rinnanäärme kartsinoomi esinemissagedus emastel hiirtel, kellele manustati furosemiidi 17,5 korda suuremas annuses, kui inimestele mõeldud terapeutiline annus 60 mg.

Kantserogeensusuuringus isastel rottidel, kellele manustati ravimit annuses 15 mg/kg ööpäevas, täheldati kasvajate esinemissageduse tõusu. Tulemust võib pidada juhuslikuks, kuna kasvajate esinemissagedus ei tõusnud teises grupis, kellele manustati 30 mg/kg,.

Epidemioloogiliste andmete alusel ei ole Lasix inimesele kartsinogeenne.

Reproduktiivne toksilisus

Furosemiid läbib platsentaarbarjääri ja tema sisaldus nabaväädi veres on sama kõrge kui ema vereseerumis. Furosemiidist tingitud väärengute kohta inimestel ei ole tänini teatatud. Lõpliku otsuse tegemiseks võimaliku kahjuliku mõju kohta embrüole/lootele ei ole piisavalt andmeid. Võimalik on loote uriinitekke intensiivistumine. Enneaegsete laste ravimisel furosemiidiga on täheldatud urolitiaasi.

Furosemiidi manustamisel tiinetele rottidele annuses 75 mg/kg 7...11 ja 14...18 tiinuspäeval täheldati vastündinud isenditel diferentseerunud neerupäsmakeste väiksemat arvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos, maisitärklis, povidoon 25000, talk, šellak, steariinhape, alumiiniumhüdroksiid, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), želatiin.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit PVC/Al blisterpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

327200

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27.10.2000/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018
Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ravimiamet.ee>