

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Furosemide Accord, 10 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

- 1 ml lahust sisaldab 10 mg furosemiidi.
- 2 ml ampull sisaldab 20 mg furosemiidi (20 mg/2 ml).
- 4 ml ampull sisaldab 40 mg furosemiidi (40 mg/4 ml).
- 5 ml ampull sisaldab 50 mg furosemiidi (50 mg/5 ml).

INN. *Furosemidum*

Abiained:

- 2 ml steriilset lahust sisaldab ligikaudu 7 mg naatriumi.
- 4 ml steriilset lahust sisaldab ligikaudu 15 mg naatriumi.
- 5 ml steriilset lahust sisaldab ligikaudu 19 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Läbipaistev, värvitu või peaaegu värvitu lahus (pH 8 kuni 9,3).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kiire diureesi vajadus erakorralistes olukordades või kui suukaudne ravi on välistatud.

Näidustatud:

- turse ja/või astsiit, mis on põhjustatud südame- või maksahaigusest;
- turse, mis on põhjustatud neeruhaigusest (nefrootilise sündroomi korral on oluline põhihaiguse ravi);
- kopsuturse (nt ägeda südamepuudulikkuse korral);
- hüpertensiivne kriis (lisaks teistele ravivõtetele).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: intravenoosne või (erandjuhtudel) intramuskulaarne.

Üldine:

Furosemiidi parenteraalne manustamine on näidustatud juhul, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik või ei ole tõhus (nt vähenenud imendumine soolest) või kui on vaja kiiret toimet. Optimaalse tõhususe saavutamiseks ja vastureaktsiooni pärssimiseks on üldiselt soovitatav eelistada pidevat furosemiidi infusiooni korduvatele boolussüstetele.

Tuleks jälgida olemasolevaid kliinilisi ravijuhendeid nende olemasolu korral.

Kui pärast ühte või mitut akuutset boolusannust järelravi korral ei ole pidev furosemiidi infusioon võimalik, tuleb järelravi korral eelistada väiksemate annuste manustamist lühemate ajavahemike järel (ligikaudu 4 tundi) suuremate boolusannuste manustamisele pikemate ajavahemike järel. Ravi peab olema individuaalne, vastavalt patsiendi ravivastusele, et saavutada maksimaalset ravivastust ja selleks, et määrata kindlaks minimaalne vajalik annus, et seda ravivastust säilitada.

Intravenoosset furosemiidi tuleb manustada aeglaselt; ei tohi ületada kiirust 4 mg minutis ja mitte kunagi ei tohi manustada koos teiste ravimitega samas süstlas.

Üldiselt tuleb furosemiidi manustada veenisiseselt. Intramuskulaarset manustamist võib kasutada vaid erandjuhtudel, kui suukaudne või veenisine manustamine ei ole võimalik. Tuleb märkida, et intramuskulaarne süstimine ei sobi ägedate seisundite ravis, nt kopsuturse.

Täiskasvanud:

Kui puuduvad seisundid, mis nõuavad vähendatud annust (vt allpool) on soovitatav algannus täiskasvanutele ja noorukitele vanuses üle 15 aasta 20...40 mg furosemiidi, manustatuna intravenooselt (või erandjuhtudel intramuskulaarselt); maksimaalne annus sõltub individuaalsest ravivastusest.

Kui vajalikud on suuremad annused, tuleb annust suurendada 20 mg kaupa ja manustada ei tohi sagedamini kui iga kahe tunni tagant.

Täiskasvanutel on soovitatav maksimaalne ööpäevane furosemiidi annus 1500 mg.

Infusioonina manustamise korral võib furosemiidi manustada lahjendamata, kasutades püsiva kiirusega infusioonipumpa, või lahust võib täiendavalt lahjendada sobiliku vedelikuga, nt naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri süstelahus. Mõlemal juhul ei tohi infusiooni kiirus ületada 4 mg/minutis.

Furosemiidi parenteraalne manustamine on näidustatud juhul, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik või ei ole tõhus (nt vähenenud imendumise korral soolest) või kui on vaja kiiret toimet. Juhul, kui kasutatakse parenteraalset manustamist, on soovitatav üle minna suukaudsele manustamisele niipea, kui võimalik.

Lapsed ja noorukid (kuni 18-aastased):

Kasutamise kogemus lastel ja noorukitel on piiratud. Furosemiidi intravenoosne manustamine alla 15-aastastele lastele ja noorukitele on soovitatav vaid erandjuhtudel.

Annust tuleb kohandada vastavalt kehakaalule ja soovitatav annus on 0,5...1 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 20 mg.

Suukaudsele ravile tuleb üle minna niipea, kui see on võimalik.

Neerukahjustus:

Raske neerufunktsiooni häire (seerumi kreatiniin > 5 mg/dl) korral on soovitatav, et ei ületata infusiooni kiirust 2,5 mg furosemiidi minutis.

Eakad:

Soovitatav algannus on 20 mg ööpäevas, suurendades järk-järgult, kuni soovitud ravivastuse saavutamiseni.

Annustamise erisoovitused:

Täiskasvanute annus põhineb järgmistel tingimustel:

- Kroonilise ja ägeda südame paispuudulikkusega seotud turse
Soovitatav algannus on 20...40 mg ööpäevas. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt patsiendi ravivastusele. Kroonilise südame paispuudulikkuse korral tuleb annust manustada kahe või kolme individuaalse annusena ööpäevas ja ägeda südame paispuudulikkuse korral boolusena.
- Neeruhaigusega seotud turse

Soovitav algannus on 20...40 mg ööpäevas. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt patsiendi ravivastusele. Kogu ööpäevast annust võib manustada üksikannusena või mitme annusena ööpäeva jooksul.

Kui sellise manustamise tulemuseks ei ole optimaalne vedeliku eritumise suurenemine, tuleb furosemiidi manustada pideva intravenoosse infusioonina esialgse kiirusega 50...100 mg tunnis. Enne furosemiidi manustamist tuleb korrigeerida hüповoleemia, hüpotensioon ja happe-aluse ning elektrolüütide tasakaaluhäired.

Dialüüsitavatel patsientidel on tavaline säilitusannus 250...1500 mg ööpäevas.

Nefrootilise sündroomiga patsientidel tuleb annus määrata ettevaatusega, kõrvaltoimete esinemise suurema riski tõttu.

- Maksahaigusega seotud turse
Kui intravenoosne ravi on absoluutselt vajalik, peab esialgne annus olema vahemikus 20...40 mg. Seda annust võib vajadusel kohandada vastavalt ravivastusele. Kogu ööpäevast annust võib manustada üksikannusena või mitme annusena.
Furosemiidi võib kasutada kombinatsioonis aldosterooni antagonistidega juhtudel, kus need ained monoterapiana ei ole piisavad. Et vältida tüsistusi, nagu ortostaatiline talumatus või happe-aluse ja elektrolüütide tasakaaluhäired või maksa entsefalopaatia, tuleb annust hoolikalt kohandada, et saavutada järkjärguline vedelikukadu. Annus võib täiskasvanutel põhjustada kehakaalu langust ligikaudu 0,5 kg ööpäevas.
Astsiidi ja turse korral ei tohi suurenenud diureesi tõttu kehakaalu kaotus ületada 1 kg ööpäevas.
- Kopsuturse (ägeda südamepuudulikkuse korral)
Algannus on 40 mg furosemiidi veenisiseselt. Kui patsiendi seisund vajab, võib 30...60 minuti pärast süstida veel 20...40 mg furosemiidi.
Furosemiidi tuleb kasutada lisaks teistele ravivõtetele.
- Hüpertensiivne kriis (lisaks teistele ravivõtetele)
Soovitav algannus hüpertensiivse kriisi korral on 20...40 mg manustatuna intravenoosse boolussüstena. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt ravivastusele.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Anuuria või neerupuudulikkus koos oligoanuriaga, mis ei allu furosemiidiravile.
- Nefrotoksiliste või hepatotoksiliste ainete manustamise tagajärjel tekkinud neerupuudulikkus.
- Maksakoomaga seotud neerupuudulikkus.
- Raske hüpokaleemia või raske hüponatreemia.
- Hüповoleemia (kaasuva hüpotensiooniga või ilma) või dehüdratsioon.
- Maksa entsefalopaatia seotud koomaelne- ja koomaseisund.
- Sulfoonamiidide (nt sulfonüüluurea või sulfoonamiidide rühma antibiootikumid) ülitundlikkusega patsientidel võib esineda ristuvat tundlikkust furosemiidi suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientide hoolikas jälgimine on vajalik, kui esineb:

- Uriini väljavoolu osaline takistus (nt eesnäärme hüpertroofia, hüdronefroos, kusejuha ahenemine). Uriini väljatulek peab olema tagatud.
- Madal vererõhk või kui on suurenenud risk väljendunud vererõhu languseks (koronaararterite stenoosi või ajuarteri stenoosiga patsiendid).
- Manifestne või latentne diabeet või glükeemia variatsioon (vajalik on regulaarne vere glükoositaseme jälgimine).
- Podagra ja hüperurikeemia (vajalik on regulaarne seerumi kusihappe taseme jälgimine).
- Maksahaigus või hepatorenaalne sündroom (raske maksahaigusega seotud neerukahjustus).

- Hüpoproteineemia (seotud nefrootilise sündroomiga, furosemiidi toime võib väheneda ja tema ototoksilisus suurenda).
- Samaaegne manustamine koos liitiumi sooladega (vajalik on liitiumi taseme jälgimine, vt lõik 4.5).
- Äge porfüüria (ägeda porfüüria korral peetakse diureetikumide kasutamist ohtlikuks ja tuleb olla ettevaatlik).
- Astsiidi ja turse esinemise korral, suurenenud diureesist põhjustatud kehakaalu kaotus ei tohi ületada 1 kg ööpäevas.
- Liiga tugev diurees võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni või ägedaid hüpotensiivseid episoode.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ained võivad vähendada furosemiidi ja teiste diureetikumide diureetilist toimet. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine koos diureetikumidega võib suurendada nefrotoksilisuse riski.
- Kui on näidustatud, tuleb enne ravi alustamist võtta tarvitusele meetmed hüpotensiooni või hüpovoleemia korrigeerimiseks.

Ettevaatlik annuse tiitrimine on vajalik järgmistel juhtudel:

- Elektrolüütide tasakaaluhäired (nt hüpokaleemia, hüponatreemia). Hüpokaleemia kontrolli all hoidmiseks või selle vältimiseks võivad olla vajalikud kaaliumilisandid ja/või dieet.
- Vedelike muutused, dehüdratsioon, veremahu vähenemine koos vereringe kollapsi ja võimaliku tromboosi ning emboolia tekkeohuga, eriti eakatel koos ülemäärase kasutamisega.
- Ototoksilisus (kui manustatakse kiiremini kui 4 mg/min. Teiste ototoksiliste ühendite samaaegne manustamine võib seda riski suurendada, vt lõik 4.5).
- Suurte annuste manustamine.
- Manustamine progressiivse ja raskekujulise neeruhaiguse korral.
- Manustamine koos sorbitooliga. Mõlema aine samaaegne manustamine võib põhjustada dehüdratatsiooni suurenemist (sorbitool võib põhjustada täiendavat vedeliku kadu, kuna põhjustab kõhulahtisust).
- Manustamine erütematoosluupuse korral.
- QT-intervalli pikendavad ravimid.

Furosemiidiga ravitud patsientidel, eriti eakatel, patsientidel kes saavad ravimeid, mis võivad põhjustada hüpotensiooni ja teiste haiguslike seisunditega patsientidel, kellel on hüpotensiooni tekkerisk võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, mis põhjustab pearinglust, minestamist või teadvuse kadu.

Enneaegsed imikud (nefrokaltsinoosi/nefrolitiaasi võimalik areng; tuleb jälgida neerufunktsiooni ja teostada neerude ultraheliuuring). Respiratoorse distressi sündroomiga enneaegsetel imikutel võib diureetiline ravi furosemiidiga esimestel elunädalatel suurendada persisteriva Botalli arterioosjuha tekkeriski.

Tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on elektrolüütide puudulikkuse soodumus. Furosemiidi ravi ajal on üldiselt soovitatav regulaarselt jälgida seerumi naatriumi-, kaaliumi- ja kreatiniinisaldust; eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel on kõrge elektrolüütide tasakaalutuse tekkerisk või kui esineb oluline täiendav vedeliku kadu (näiteks oksendamise või kõhulahtisuse tõttu). Tuleb korrigeerida hüpovoleemia või dehüdratsioon samuti mis tahes märkimisväärne elektrolüütide ning happe-aluse tasakaaluhäire. Võib olla vajalik ajutine ravi katkestamine furosemiidiga.

Kontrastaine põhjustatud nefropaatia tekkeriski ennetusmeetmena ei soovitata diureesi esilekutsumiseks kasutada furosemiidi neil patsientidel, kellel on kõrge kontrastaine põhjustatud nefropaatia tekkerisk.

Samaaegne manustamine koos risperidooniga

Eakate dementsusega patsientide risperidooni platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati suuremat suremust patsientidel, kes said raviks risperidooni ja furosemiidi (7,3%, keskmine vanus 89 aastat, vahemikus 75...97 aastat) võrreldes ainult risperidooni (3,1%, keskmine vanus 84 aastat,

vahemikus 70...96 aastat) või furosemiidi monoterapiaga (4,1%, keskmine vanus 80 aastat, vahemikus 67...90 aastat). Risperidooni samaaegsel kasutamisel teiste diureetikumidega (enamasti väikeseannuselised tiasiidid) ei kaasnenud samasuguseid tulemusi.

Selle leiu selgitamiseks ei leitud patofüsioloogilist mehhanismi ega täheldatud ühest muurit surma põhjuse selgitamiseks. Siiski on nõutav ettevaatus ning enne ravi alustamist tuleb kaaluda antud kombinatsiooni või samaaegse tugeva diureetikumi kasutamise riske ja kasusid. Patsientide suremus ei suurenenud, kui nende raviks kasutati teisi diureetikume koos risperidooniga. Sõltumata ravist oli peamiseks surma riskifaktoriks dehüdratsioon, seetõttu tuleb seda vältida eakatel dementsusega patsientidel (vt lõik 4.3 „Vastunäidustused“).

Valgustundlikkus: on teatatud valgustundlikkuse reaktsiooni juhtudest. Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui uuesti manustamist peetakse vajalikuks, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Furosemiid 10 mg/ml süstelahus (2 ml, 4 ml ja 5 ml)

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes ampullis, mis tähendab, et on põhiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Liitium:

Furosemiid võib vähendada liitium eritumise taset, mille tulemusena suureneb kardiotoksiline toime ja liitiumi toksilisus. Seega see kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui sellist kombinatsiooni peetakse vajalikuks tuleb liitiumi taset hoolikalt jälgida ja liitiumi annust kohandada.

Risperidoon:

Tuleb olla ettevaatlik ja riski ning kasu suhet tuleb enne selle kombinatsiooni kasutamist või kooskasutamist furosemiidi või teiste tugevatoimeliste diureetikumidega hoolikalt kaaluda.

Samaaegselt risperidooni saavate eakate dementsusega patsientide suremuse tõusu kohta vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust kasutamisel

Ototoksilised ravimid (nt aminoglükosiidid, tsisplatiin):

Furosemiid võib tugevdada teatud ravimite ototoksilisust, nt tsisplatiin või aminoglükosiidantibootikumid, nt kanamütsiin, gentamütsiin ja tobramütsiin, eriti neerukahjustusega patsientidel. Kuna see võib põhjustada pöördumatut kahju, tohib neid ravimeid kasutada koos furosemiidiga ainult kaalukatel meditsiinilistel põhjustel.

Kloraalhüdraat:

Üksikutel juhtudel võib furosemiidi intravenoosne manustamine 24 tundi enne kloraalhüdraadi manustamist põhjustada nahaõhetust, hüperhidroosi, ärevust, iiveldust, vererõhu tõusu ja tahhükardiat. Seetõttu furosemiidi ja kloraalhüdraadi samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

Karbamasepiin ja aminoglutetimiid:

Karbamasepiini või aminoglutetimiidi samaaegne manustamine võib suurenedada hüponatreemia tekkeriski.

Muud antihüpertensiivsed ravimid:

Teiste teatud antihüpertensiivsete ravimite (diureetikumid ja teised ravimid, mis alandavad vererõhku) toime võib furosemiidi samaaegsel manustamisel suurenedada.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiini II retseptori antagonistid:

Teiste antihüpertensiivsete ravimite toime võib suurenedada furosemiidi samaaegsel manustamisel. On täheldatud tõsist vererõhu langust, äärmuslikel juhtudel koos šokiga ja neerufunktsiooni halvenemist (äge neerupuudulikkus üksikujuhtudel) manustamisel koos AKE inhibiitoritega, kui AKE inhibiitorit

manustati esmakordselt või esmakordselt suures annuses (esimese annuse hüpotensioon). Kui võimalik, tuleb ravi furosemiidiga ajutiselt katkestada (või vähemalt vähendada annust) kolm päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga või AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga annuse suurendamist.

Diureetikume võtvatel patsientidel võib esineda väljendunud hüpotensioon ja neerufunktsiooni halvenemine; samuti võib ilmned neerukahjustus esimese samaaegse manustamise ajal või AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga suurte annuste esimesel manustamisel.

Tiasiidid:

Furosemiidi ja tiasiidide koostoime tulemusena esineb diureesi sünergiline toime.

Antidiabeetilised ained:

Võib tekkida glükoositaluvuse vähenemine, kuna furosemiid võib vähendada nende ravimite toimet.

Metformiin:

Furosemiid võib suurendada metformiini taset veres. Vastupidiselt võib metformiin vähendada furosemiidi kontsentratsiooni. Risk on seotud laktatsidoosi tekkimise suurenemisega funktsionaalse neerupuudulikkuse korral.

Südameglükosiidid (nt digoksiin) ja teised ravimid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist:

Kaaliumi taseme vähenemine võib suurendada digitaalset toksilisust; seetõttu tuleb kaaliumi taset jälgida.

Mõned elektrolüütide häired võivad suurendada teatavate samaaegselt manustatavate ravimite toksilisust, mis võib põhjustada QT-intervalli pikenemist, nt Ia klassi antiarütmikumid ja III klassi antiarütmikumid, nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid ja kinoloonid. On soovitatav jälgida kaaliumi taset plasmas ja EKG-d.

Fibraadid:

Kooskasutamisel (eriti hüpoalbumineemia korral) võib suurened furosemiidi ja fibriinhappe derivaatide (nt klofibraat ja fenofibraat) tase veres. Tuleb jälgida nende toime/toksilisuse suurenemist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja salitsülaatide suured annused:

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh koksiihid) võivad esile kutsuda ägedat neerupuudulikkust olemasoleva hüповoleemia korral ja vähendada selle diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Koosmanustamisel suurtes annustes salitsülaatidega võib suurened soodumus salitsüülhappe toksilisusele vähenenud renaalse eritumise või neerufunktsiooni languse tõttu.

Nefrotoksilised ravimid (nt polümüksiin, aminoglükosiid, tsefalosporiin, plaatina orgaanilised ühendid, immunosupressandid, joodi sisaldavad kontrastained, foskarnet, pentamidiin):

Furosemiid võib tugevdada nefrotoksiliste ravimite nefrotoksilist toimet.

Antibiootikumid, nagu tsefalosporiinid – neerufunktsiooni kahjustus võib tekkida patsientidel, kes saavad ravi furosemiidi ja teatud tsefalosporiinide suurte annustega.

Kui tsisplatiini ja furosemiidi manustatakse samaaegselt, on risk tsütotoksilisteks toimeteks.

Lisaks võib tsisplatiini nefrotoksilisus suurened, kui furosemiidi ei manustata väikestes annustes (nt 40 mg normaalse neerufunktsiooniga patsientidel) ja positiivse vedelike tasakaalu olukorras, kui seda kasutatakse diureesi forsseerimiseks tsisplatiinravi ajal.

Ravimid, mis erituvad olulisel määral renaalse tubulaarsekretsioon kaudu:

Probenetsiid, metotreksaat ja teised ravimid, mis nagu furosemiid erituvad olulisel määral renaalse tubulaarsekretsioon kaudu, võivad vähendada furosemiidi toimet. Vastupidiselt võib furosemiid vähendada nende ravimite eritumist neerude kaudu. Suurtes annustes ravi korral (eelkõige furosemiidi kooskasutamisel teiste ravimitega) võib see põhjustada suurenenud sisaldust seerumis ja suurendada furosemiidi või kooskasutatava ravimi kõrvaltoimete riski.

Perifeersed adrenergilised inhibiitorid:

Nende ainete toime võib suurenda furosemiidi samaaegsel manustamisel.

Fenobarbitaal ja fenütoin:

Furosemiidi toime võib väheneda samaaegsel manustamisel nende ravimitega.

Tubokurariin, kurariini derivaadid ja suksiniüülkoliin:

Furosemiid võib suurendada või pikendada nende ainete lihast lõõgastavat toimet.

Glükokortikoidid, karbenoksoloon, amfoteritsiin B, penitsilliin G, adrenokortikotroopne hormoon, lahtistid ja lagrits:

Furosemiidi koosmanustamine glükokortikoidide, karbenoksolooni, lagritsa suurte kogustega või lahtistite pikaajaline kasutamine võib suurendada kaaliumi kadu. Glükokortikosteroididega seoses tuleb kaaluda hüpokaleemia esinemist ja selle süvenemist lahtistite liigsel kasutamisel. Kuna see võib põhjustada pöördumatut kuulmise kahjustust, võib seda kombinatsiooni kasutada ainult kaalukatel meditsiinilistel põhjustel.

Kaaliumi taset tuleb jälgida.

Sukralfaat:

Sukralfaadi ja furosemiidi samaaegne manustamine võib vähendada furosemiidi natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Patsiente, kes saavad mõlemat ravimit tuleb hoolikalt jälgida, et teha kindlaks, kas saavutatakse furosemiidi soovitud diureetiline ja/või antihüpertensiivne toime. Furosemiidi ja sukralfaadi manustamise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi.

Suukaudsed antikoagulandid:

Furosemiid suurendab suukaudsete antikoagulantide toimet.

Teofülliin:

Teofülliini ja kuraare-tüüpi lihaslõõgastite toime võib suurenda.

Pressoramiinid (nt adrenaliin (epinefriin), noradrenaliin (norepinefriin)):

Samaaegne kasutamine furosemiidiga võib nõrgendada pressoramiinide mõju.

Muud koostoimed:

Tsüklosporiini ja furosemiidi samaaegset kasutamist on seostatud podagra suurenenud riskiga.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kasutamine raseduse ajal

Furosemiidi ei tohi kasutada raseduse ajal ilma mõjuvate meditsiiniliste põhjusteta. Furosemiid läbib platsentaarbarjääri ja võib seetõttu põhjustada loote diureesi. Raseduse ajal ravimisel on vaja jälgida loote kasvu.

Rasedusaegse hüpertensiooni ja turse ravi ei ole üldiselt soovitatav, kuna füsioloogiline hüpovoleemia võib suurenda, mis põhjustab platsenta perfusiooni vähenemist.

Kui furosemiidi kasutamine raseduse ajal südame- või neerupuudulikkuse raviks on hädavajalik, on oluline hoolikalt jälgida elektrolüüte, hematokriti ja loote kasvu. Furosemiidiga on seostatud võimalikku bilirubiini vabanemist albumiinilt ja seega on suurenenud nukleaarikteruse tekkerisk hüperbilirubineemia korral. Furosemiid võib soodustada loote hüperkaltsiuriaat, nefrokaltsinoosi ja sekundaarset hüperparatüroidismi.

Furosemiid jõuab nabaväädi verre 100% samas kontsentratsioonis kui ema veres. Tänapäevani ei ole teatatud väärengutest inimestel, mida võiks seostada kokkupuutega furosemiidiga. Siiski on vähe kogemusi võimaldamaks anda embrüole/lootele avalduva potentsiaalse kahjuliku mõju kohta lõplikku hinnangut.

Kasutamine imetamise ajal

Furosemiid eritub rinnapiima ja võib inhibeerida laktatsiooni. Naised ei tohi ravi ajal furosemiidiga last rinnaga toita (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Furosemiid mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Patsiendid reageerivad individuaalselt furosemiidile.

Autojuhtimise või masinate käsitsemise võime võib mõnikord väheneda furosemiidi ravi ajal, eriti ravi alguses, ravi muutmise korral või kasutamisel koos alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmisel esinemissageduste definitsioonil:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia; trombotsütopeenia võib ilmned, eriti suurenenud verejooksu kalduvuse korral.

Harv: eosinofiilia, leukopeenia, luuüdi supressioon; selle sümptomi ilmnemise korral tuleb ravi katkestada.

Väga harv: hemolüütiline aneemia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos.

Raske vedelikupuudus võib tekitada hemokontsentratsiooni tromboosi soodumusega, eriti eakatel patsientidel.

Immuunsüsteemi häired

Harv: rasked anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid, nagu anafülaktiline šokk (ravi vt lõik 4.9).

Endokriinsüsteemi häired

Furosemiid võib vähendada glükoosi taluvust. Diabeediga patsientidel võib see viia metaboolse kontrolli halvenemiseni; latentne diabeet võib väljenduda.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Võivad tekkida hüpokaleemia, hüponatreemia ja metaboolne alkaloos, eriti pärast pikaajalist ravi või kui manustatakse suuri annuseid. Seetõttu on vajalik regulaarselt jälgida seerumi elektrolüütide taset (eriti kaalium, naatrium ja kaltsium).

Võib tekkida kaaliumi puudus, eriti kaaliumivaese dieedi korral. Renaalsel teel erituvat kaaliumi hulga suurenemine võib põhjustada hüpokaleemiat, eriti juhul, kui samaaegselt väheneb kaaliumi tarbimine toiduga ja/või neerudevälised kaaliumi kaod suurenevad (nt oksendamise või kroonilise kõhulahtisuse korral).

Põhihaigused (nt tsirrootiline haigus või südamepuudulikkus), samaaegselt kasutatavad ravimid (vt lõik 4.5) ja toitumine võivad põhjustada kaaliumipuudulikkuse eelsoodumust. Sellistel juhtudel on vajalik asjakohane jälgimine ja ravi asendamine.

Renaalsel teel erituvat naatriumi hulga suurenemine võib põhjustada hüponatreemiat koos vastavate sümptomitega, eriti kui naatriumkloriidi saamine toiduga on piiratud.

Renaalsel teel erituvat kaltsiumi hulga suurenemine võib põhjustada hüpokaltseemiat, mis võib harvadel juhtudel esile kutsuda tetaaniat.

Patsientidel, kellel renaalsel teel erituvat magneesiumi hulk oli suurenenud täheldati hüpomagneesemia tagajärjel harvadel juhtudel tetaaniat või südame rütmihäireid.

Kusihappe tase võib suurenda ja võivad tekkida podagrahood.

Ravi ajal furosemiidiga võib tekkida metaboolne alkaloos või olemasolev metaboolne alkaloos (nt kompenseerimata maksatsirroos) võib süveneda.

Närvisüsteemi häired

Harv: paresteesia, vertiigo, pearinglus, unisus, segasus, survetunde aistingud peas.

Teadmata: pearinglus, minestamine ja teadvuse kaotus (tingitud sümptomaatilisesest hüpotensioonist).

Silma kahjustused

Harv: müopia süvenemine, hägune nägemine; nägemishäired koos hüповoleemia sümptomitega.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: furosemiidi põhjustatud düsakuusia ja/või *syngimus (tinnitus aurium)* esinevad harva ning tavaliselt mööduvad; esinemissagedus on suurem kiire intravenoosse manustamise korral, eriti neerupuudulikkuse või hüpoproteineemiaga (nt nefrootilise sündroomi korral) patsientidel.

Aeg-ajalt: kurtus (mõnikord pöördumatu).

Südame häired

Eelkõige ravi alguses ja eakatel võib väga intensiivne diurees põhjustada vererõhu langust; kui see on väljendunud, võivad tekkida ortostaatiline hüpotensioon, äge hüpotensioon, survetunde aistingud peas, pearinglus, vereringekollaps, tromboflebiit või äkksurm (intramuskulaarsel või intravenoosel manustamisel).

Seedetrakti häired

Harv: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, anoreksia, maohäired, kõhukinnisus, suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: äge pankreatiit, intrahepaatiline kolestaas, kolestaas kollatõbi, hepaatiline isheemia, maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus, naha ja limaskestade reaktsioonid (nt bulloosne eksanteem, lööve, urtikaaria, purpur, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, valgustundlikkus).

Harv: vaskuliit, erütematoosluupuse ägenemine või tekkimine.

Teadmata: äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: jalalihaste krampid, astenia, krooniline artriit.

Neerude ja kuseteede häired

Diureetikumid võivad süvendada või esile kutsuda ägedaid kusepeetuse sümptomeid (põie tühjendamise häired, eesnäärme hüperplaasia või ureetra kitsenemine), vaskuliit, glükosuuria, vere kreatiniinisalduse ja uurea taseme mööduv tõus.

Harv: interstitsiaalne nefriit.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Furosemiidiga ravi saanud enneaegstel imikutel võib tekkida nefrokaltsinoos ja/või nefrolitiaas; tingitud kaltsiumi ladestumisest neerudes.

Respiratoorse distressi sündroomiga enneaegsete imikute diureetiline ravi furosemiidiga esimestel elunädalatel võib suurendada persisteriva Botalli arterioosjuha tekkeriski.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik; intramuskulaarse süsti järgselt võivad tekkida lokaalsed reaktsioonid, nagu valu.

Uuringud

Harv: ravi ajal furosemiidiga võivad tõusta seerumi kolesterooli ja triglütseriidide tasemed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Ägeda või kroonilise üleannustamise korral sõltub kliiniline pilt eelkõige ülemäärasest diureesist põhjustatud elektrolüütide ja vedeliku kao suuruselt ja selle põhjustatud tagajärgedest (nt hüповoleemia, dehüdratsioon, hemokontsentratsioon, südame rütmihäired – sealhulgas AV blokaad ja vatsakeste virvendus).

Sümptomid

Nende häirete sümptomid on raske hüpotensioon (progresseerub šokiks), äge neerupuudulikkus, tromboos, deliirium, lõtv halvatus, apaatia ja segasus.

Ravi

Esimeste šoki tundemärkide (hüpotensioon, tugev higistamine, iiveldus, tsüanoos) ilmnemise korral tuleb süstimine kohe katkestada, patsient tuleb asetada peaga allapoole ja võimaldada vaba hingamine. Vedelike asendamine ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine; ainevahetusfunktsioonide jälgimine ja uriini väljavoolu tagamine.

Anafülaktilise šoki korral: lahjendada 1 ml adrenaliinilahust (1:1000) 10 ml-s ja süstida aeglaselt 1 ml lahust (vastab 0,1 mg adrenaliinile), kontrollida pulssi ja vererõhku ning jälgida võimalikke rütmihäireid. Adrenaliini manustamist võib vajadusel korrata. Seejärel süstida veenisiseselt glükokortikoidi (nt 250 mg metüülprednisolooni), vajadusel korrates.

Kohandage ülalmainitud annuseid lastele vastavalt nende kehakaalule.

Hüповoleemiat korrigeerida olemasolevate vahenditega ja täiendada kunstliku ventilatsiooni ning hapnikuga ning anafülaktilise šoki korral antihistamiinidega.

Spetsiifilist antidooti furosemiidile ei ole teada. Kui parenteraalse ravi ajal on toimunud üleannustamine, seisneb ravi põhimõtteliselt jälgimisest ja toetavast ravist. Hemodialüüs ei kiirenda furosemiidi eliminatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diureetikumid, sulfoonamiidid, ATC-kood: C03CA01.

Furosemiid on tugevatoimeline diureetikum, mis toimib kiiresti. Farmakoloogilisest seisukohast inhibeerib furosemiid järgmiste elektrolüütide kaastranspordi süsteemi (tagasiimendumist) Na^+ , K^+ ja 2Cl^- , mis asuvad Henle lingu ülenevas sääres rakumembraani lumenil. Seega, furosemiidi tõhusus sõltub ravimi jõudmisest torukese lumeni anioonilise transpordi mehhanismi kaudu. Diureetilise toime tulemusena inhibeeritakse naatriumkloriidi reabsorptsiooni selles Henle lingu segmendis. Selle tulemusena võib eritunud naatriumi fraktsioon tõusta 35% naatriumi glomerulaarfiltratsioonist. Suurenenud naatriumi eliminatsiooni teisene mõju on: uriinierituse suurenemine ja suurenenud kaaliumi eritumine distaalses tuubulis. Samamoodi suureneb ka kaltsiumi ja magneesiumi soolade eritumine.

Furosemiid inhibeerib tagasiside mehhanismi *macula densa*'s ja stimuleerib annusest sõltuvat reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi.

Südamepuudulikkuse korral vähendab furosemiid järsult südame eelkoormust (laiendades mahtuvusveresooni). Seda varajast vaskulaarset toimet vahendavad ilmselt prostaglandiinid ja selle eelduseks on küllaldane neerufunktsioon, reniin-angiotensiini süsteemi aktiivsus ja prostaglandiinide sünteesi häirimatus. Oma natriureetilise toime tõttu vähendab furosemiid veresoonte reaktiivsust katehoolamiinide suhtes, mis suureneb hüpertensiivsetel patsientidel.

Furosemiidi diureetiline toime saabub 15 minuti jooksul pärast intravenooset manustamist.

Annusest sõltuv diureesi ja natriureesi suurenemine avaldus tervetel indiviididel, kellele manustati furosemiidi (annused vahemikus 10...100 mg). Toime kestus tervetel indiviididel pärast 20 mg furosemiidi intravenoosse annuse manustamist on ligikaudu 3 tundi ja pärast 40 mg suukaudse annuse manustamist 3...6 tundi.

Haigetel patsientidel on vaba furosemiidi ja seotud furosemiidi (määratud uriinierituse määra kaudu) tubulaarse kontsentratsiooni ning tema natriureetilise mõju vaheline suhe tõlgendatud sigmoidaalsel graafikul, minimaalse tõhusa eritumise määraga ligikaudu 10 mikrogrammi minutis. Järelikult on pidev furosemiidi infusioon tõhusam, kui korduvad boolussüstid. Üle teatud booluse manustamise annuse ravimi mõju ei suurene oluliselt. Furosemiidi efektiivsus on vähenenud tubulaarse sekretsiooni vähenemise või ravimi intratubulaarse albumiiniga seondumise tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Furosemiid jaotusruumala on 0,1...1,2 liitrit ühe kilogrammi kehakaalu kohta. Jaotusruumala võib suurendada sõltuvalt kaasnevast haigusest.

Seonduvus valkudega (enamasti albumiin) on suurem kui 98%.

Eritumine

Furosemiid eritub peamiselt mitte-konjugeeritud vormis, enamasti läbi proksimaalse tuubuli sekretsiooni. Pärast veenisest manustamist elimineeritakse 60...70% furosemiidist sel teel.

Furosemiidi glükuroniidmetaboliidid moodustavad 10...20% uriinist leitud ainetest. Ülejäänud annus eritub väljaheitega, ilmselt pärast sapi eritust. Pärast veenisest manustamist on furosemiidi plasma poolväärtusaeg 1...1,5 tundi.

Furosemiid eritub rinnapiima. See läbib platsentaarbarjääri, jõudes aeglaselt looten. Furosemiidi kontsentratsioon on sarnane emal, lootel ja vastsündinul.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral on furosemiidi eliminatsioon aeglasem ja selle poolväärtusaeg suurenenud.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on keskmine poolväärtusaeg 9,7 tundi. Mitme multiorganpuudulikkuse korral võib poolestusaeg ulatuda 20...24 tunnini.

Nefrootilise sündroomi korral põhjustab plasmavalkude madalam kontsentratsioon seondumata furosemiidi suuremat kontsentratsiooni. Teiselt poolt on neil patsientidel furosemiidi efektiivsus vähenenud intratubulaarse albumiiniga seondumise ja vähenenud tubulaarsekretsiooni tõttu.

Furosemiid on halvasti dialüüsitarv hemodialüüsi, peritoneaaldialüüsi või pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi patsientidel.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse korral suureneb furosemiidi poolväärtusaeg 30...90%, peamiselt suurema jaotusruumala tõttu. Eliminatsioon sapi kaudu võib vähendada (kuni 50%). Selles patsientide rühmas varieeruvad farmakokineetilised parameetrid rohkem.

Südame paispuudulikkus, raske hüpertensioon, eakad

Südame paispuudulikkuse või raske hüpertensiooniga patsientidel või eakatel on furosemiidi eliminatsioon aeglasem neerufunktsiooni vähenemise tõttu.

Enneaegsed imikud ja vastsündinud

Sõltuvalt neerude küpsusest võib furosemiidi eliminatsioon olla aeglane. Glükuronidatsiooni ebapiisava suutlikkusega lastel on ravimi metabolism samuti vähenenud. Ajalistel vastündinutel on poolväärtusaeg üldiselt vähem kui 12 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel leiti muutusi neerudes (muu hulgas fibroosne degeneratsioon ja renaalne kaltsifikatsioon). Furosemiidil ei ilmnunud genotoksilisust ega kartsinogeensust.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringus leiti pärast suurte annuste manustamist rottide loodetel diferentseerunud glomeerulite arvu vähenemist ja hüpokaleemiast tingitud skeleti anomaaliaid abaluudel, õlavarreluudel ja roietel ning hiirte ja küülikute loodetel hüdronefroosi. Hiirtel läbiviidud uuring ja üks kolmest küülikutel läbi viidud uuringutest näitasid hüdronefroosi (neeruvaagna ja mõningatel juhtudel kusejuhade distentsioon) suurenenud esinemissagedust ja raskust katsealuste emasloomade loodetel võrreldes kontrollgrupiga.

Furosemiidi saanud enneaegsetel küülikutel oli kõrgem intraventrikulaarse verejooksu esinemissagedus, kui soolalahust saanud poegadel, mis võis olla tingitud furosemiidi põhjustatud intrakraniaalsest hüpotensioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Furosemiid võib madala pH-tasemega vedelikes lahusest välja sadestuda. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata: 3 aastat.

Pärast esmast avamist: pärast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte hoida külmkapis.

Hoida ampulle välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 mg 2 ml-s: kahe valge ringiga ja valge OPC täpiga merevaiguvärvi ampull, mis sisaldab 2 ml lahust.

40 mg 4 ml-s: valge murdmiskohaga ja sinise ribaga merevaiguvärvi 5 ml ampull, mis sisaldab 4 ml lahust.

50 mg 5 ml-s: valge murdmiskohaga ja valge ribaga merevaiguvärvi 5 ml ampull, mis sisaldab 5 ml lahust.

Pakendi suurused:

5, 10 x 2 ml ampulli

1, 5, 10 x 4 ml ampulli

5, 10 x 5 ml ampulli

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1 mg/ml-ni lahjendatud furosemiidi süstelahus on kokkusobiv 0,9% Na Cl infusiooni ja naatriumlaktaadi ühendi infusiooniga 24 tundi. Süstelahust tuleb lahjendada aseptilistes tingimustes.

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks tahkeid osakesi ega esineks värvuse muutust. Lahust tohib kasutada ainult juhul, kui see on selge ja ei sisalda tahkeid osakesi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ainult ühekordseks kasutamiseks, allesjäänud lahus tuleb pärast kasutamist ära visata.

Furosemide Accord, 10 mg/ml süste- või infusioonilahust ei tohi süstepudelisse segada ühegi teise ravimiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

887915

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Furosemide Accord, 10 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 10 mg furosemiidi.
25 ml viaal sisaldab 250 mg furosemiidi (250 mg/25 ml).

INN. *Furosemidum*

Abiained:

25 ml steriilset lahust sisaldab ligikaudu 93 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.
Läbipaistev, värvitu või peaaegu värvitu lahus (pH 8 kuni 9,3).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kiire diureesi vajadus erakorralistes olukordades või kui suukaudne ravi on välistatud.

Näidustatud:

- turse ja/või astsiit, mis on põhjustatud südame- või maksahaigusest;
- turse, mis on põhjustatud neeruhaigusest (nefrootilise sündroomi korral on oluline põhihaiguse ravi);
- kopsuturse (nt ägeda südamepuudulikkuse korral);
- hüpertensiivne kriis (lisaks teistele ravivõtetele).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: intravenoosne või (erandjuhtudel) intramuskulaarne.

Üldine:

Furosemiidi parenteraalne manustamine on näidustatud juhul, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik või ei ole tõhus (nt vähenenud imendumine soolest) või kui on vaja kiiret toimet. Optimaalse tõhususe saavutamiseks ja vastureaktsiooni pärssimiseks on üldiselt soovitatav eelistada pidevat furosemiidi infusiooni korduvatele boolussüstetele.

Tuleks jälgida olemasolevaid kliinilisi ravijuhendeid nende olemasolu korral.

Kui pärast ühte või mitut akuutset boolusannust järelravi korral ei ole pidev furosemiidi infusioon võimalik, tuleb järelravi korral eelistada väiksemate annuste manustamist lühemate ajavahemike järel (ligikaudu 4 tundi) suuremate boolusannuste manustamisele pikemate ajavahemike järel.

Ravi peab olema individuaalne, vastavalt patsiendi ravivastusele, et saavutada maksimaalset ravivastust ja selleks, et määrata kindlaks minimaalne vajalik annus, et seda ravivastust säilitada.

Intravenoosset furosemiidi tuleb manustada aeglaselt; ei tohi ületada kiirust 4 mg minutis ja mitte kunagi ei tohi manustada koos teiste ravimitega samas süstlas.

Üldiselt tuleb furosemiidi manustada veenisiseselt. Intramuskulaarset manustamist võib kasutada vaid erandjuhtudel, kui suukaudne või veenisine manustamine ei ole võimalik. Tuleb märkida, et intramuskulaarne süstimine ei sobi ägedate seisundite ravis, nt kopsuturse.

Täiskasvanud:

Kui puuduvad seisundid, mis nõuavad vähendatud annust (vt allpool) on soovitatav algannus täiskasvanutele ja noorukitele vanuses üle 15 aasta 20...40 mg furosemiidi, manustatuna intravenooselt (või erandjuhtudel intramuskulaarselt); maksimaalne annus sõltub individuaalsest ravivastusest.

Kui vajalikud on suuremad annused, tuleb annust suurendada 20 mg kaupa ja manustada ei tohi sagedamini kui iga kahe tunni tagant.

Täiskasvanutel on soovitatav maksimaalne ööpäevane furosemiidi annus 1500 mg.

Infusioonina manustamise korral võib furosemiidi manustada lahjendamata, kasutades püsiva kiirusega infusioonipumpa, või lahust võib täiendavalt lahjendada sobiliku vedelikuga, nt naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri süstelahus. Mõlemal juhul ei tohi infusiooni kiirus ületada 4 mg/minutis.

Furosemiidi parenteraalne manustamine on näidustatud juhul, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik või ei ole tõhus (nt vähenenud imendumise korral soolest) või kui on vaja kiiret toimet. Juhul, kui kasutatakse parenteraalset manustamist, on soovitatav üle minna suukaudsele manustamisele niipea, kui võimalik.

Lapsed ja noorukid (kuni 18-aastased):

Kasutamise kogemus lastel ja noorukitel on piiratud. Furosemiidi intravenoosne manustamine alla 15-aastastele lastele ja noorukitele on soovitatav vaid erandjuhtudel.

Annust tuleb kohandada vastavalt kehakaalule ja soovitatav annus on 0,5...1 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 20 mg.

Suukaudsele ravile tuleb üle minna niipea, kui see on võimalik.

Neerukahjustus:

Raske neerufunktsiooni häire (seerumi kreatiniin > 5 mg/dl) korral on soovitatav, et ei ületata infusiooni kiirust 2,5 mg furosemiidi minutis.

Eakad:

Soovitatav algannus on 20 mg ööpäevas, suurendades järk-järgult, kuni soovitud ravivastuse saavutamiseni.

Annustamise erisoovitused:

Täiskasvanute annus põhineb järgmistel tingimustel:

- Kroonilise ja ägeda südame paispuudulikkusega seotud turse
Soovitatav algannus on 20...40 mg ööpäevas. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt patsiendi ravivastusele. Kroonilise südame paispuudulikkuse korral tuleb annust manustada kahe või kolme individuaalse annusena ööpäevas ja ägeda südame paispuudulikkuse korral boolusena.
- Neeruhaigusega seotud turse
Soovitatav algannus on 20...40 mg ööpäevas. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt patsiendi ravivastusele. Kogu ööpäevast annust võib manustada üksikannusena või mitme annusena ööpäeva jooksul.
Kui sellise manustamise tulemuseks ei ole optimaalne vedeliku eritumise suurenemine, tuleb furosemiidi manustada pideva intravenoosse infusioonina esialgse kiirusega 50...100 mg tunnis. Enne furosemiidi manustamist tuleb korrigeerida hüpotensiooni, hüpovoleemia, hüpovolemia ja happe-aluse ning elektrolüütide tasakaaluhäired.

Dialüüsitavatel patsientidel on tavaline säilitusannus 250...1500 mg ööpäevas. Nefrootilise sündroomiga patsientidel tuleb annus määrata ettevaatusega, kõrvaltoimete esinemise suurema riski tõttu.

- Maksahaigusega seotud turse
Kui intravenoosne ravi on absoluutselt vajalik, peab esialgne annus olema vahemikus 20...40 mg. Seda annust võib vajadusel kohandada vastavalt ravivastusele. Kogu ööpäevast annust võib manustada üksikannusena või mitme annusena.
Furosemiidi võib kasutada kombinatsioonis aldosterooni antagonistidega juhtudel, kus need ained monoterapiiana ei ole piisavad. Et vältida tüsistusi, nagu ortostaatiline talumatus või happe-aluse ja elektrolüütide tasakaaluhäired või maksa entsefalopaatia, tuleb annust hoolikalt kohandada, et saavutada järkjärguline vedelikukadu. Annus võib täiskasvanutel põhjustada kehakaalu langust ligikaudu 0,5 kg ööpäevas.
Astsiidi ja turse korral ei tohi suurenenud diureesi tõttu kehakaalu kaotus ületada 1 kg ööpäevas.
- Kopsuturse (ägeda südamepuudulikkuse korral)
Algannus on 40 mg furosemiidi veenisiseselt. Kui patsiendi seisund vajab, võib 30...60 minuti pärast süstida veel 20...40 mg furosemiidi.
Furosemiidi tuleb kasutada lisaks teistele ravivõtetele.
- Hüpertensiivne kriis (lisaks teistele ravivõtetele)
Soovitav algannus hüpertensiivse kriisi korral on 20...40 mg manustatuna intravenoosse boolussüstena. Vajadusel võib seda annust kohandada vastavalt ravivastusele.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Anuuria või neerupuudulikkus koos oligoanuriaga, mis ei allu furosemiidiravile.
- Nefrotoksiliste või hepatotoksiliste ainete manustamise tagajärjel tekkinud neerupuudulikkus.
- Maksakoomaga seotud neerupuudulikkus.
- Raske hüpokaleemia või raske hüponatreemia.
- Hüповoleemia (kaasuva hüpotensiooniga või ilma) või dehüdratsioon.
- Maksa entsefalopaatia seotud koomaelne- ja koomaseisund.
- Sulfoonamiidide (nt sulfonüüluurea või sulfoonamiidide rühma antibiootikumid) ülitundlikkusega patsientidel võib esineda ristuvat tundlikkust furosemiidi suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientide hoolikas jälgimine on vajalik, kui esineb:

- Uriini väljavoolu osaline takistus (nt eesnäärme hüpertroofia, hüdronefroos, kusejuha ahenemine). Uriini väljatulek peab olema tagatud.
- Madal vererõhk või kui on suurenenud risk väljendunud vererõhu languseks (koronaararterite stenoosi või ajuarteri stenoosiga patsiendid).
- Manifestne või latentne diabeet või glükeemia variatsioon (vajalik on regulaarne vere glükoositaseme jälgimine).
- Podagra ja hüperurikeemia (vajalik on regulaarne seerumi kusihappe taseme jälgimine).
- Maksahaigus või hepatorenaalne sündroom (raske maksahaigusega seotud neerukahjustus).
- Hüpoproteineemia (seotud nefrootilise sündroomiga, furosemiidi toime võib väheneda ja tema ototoksilisus suurenedada).
- Samaaegne manustamine koos liitiumi sooladega (vajalik on liitiumi taseme jälgimine, vt lõik 4.5).
- Äge porfüüria (ägeda porfüüria korral peetakse diureetikumide kasutamist ohtlikuks ja tuleb olla ettevaatlik).
- Astsiidi ja turse esinemise korral, suurenenud diureesist põhjustatud kehakaalu kaotus ei tohi ületada 1 kg ööpäevas.

- Liiga tugev diurees võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni või ägedaid hüpotensiivseid episoode.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ained võivad vähendada furosemiidi ja teiste diureetikumide diureetilist toimet. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine koos diureetikumidega võib suurendada nefrotoksilisuse riski.
- Kui on näidustatud, tuleb enne ravi alustamist võtta tarvitusele meetmed hüpotensiooni või hüpovoleemia korrigeerimiseks.

Ettevaatlik annuse tiitrimine on vajalik järgmistel juhtudel:

- Elektrolüütide tasakaaluhäired (nt hüpokaleemia, hüponatreemia). Hüpokaleemia kontrolli all hoidmiseks või selle vältimiseks võivad olla vajalikud kaaliumilisandid ja/või dieet.
- Vedelike muutused, dehüdratsioon, veremahu vähenemine koos vereringe kollapsi ja võimaliku tromboosi ning emboolia tekkeohuga, eriti eakatel koos ülemäärase kasutamisega.
- Ototoksilisus (kui manustatakse kiiremini kui 4 mg/min. Teiste ototoksiliste ühendite samaaegne manustamine võib seda riski suurendada, vt lõik 4.5.
- Suurte annuste manustamine.
- Manustamine progressiivse ja raskekujulise neeruhaiguse korral.
- Manustamine koos sorbitooliga. Mõlema aine samaaegne manustamine võib põhjustada dehüdratatsiooni suurenemist (sorbitool võib põhjustada täiendavat vedeliku kadu, kuna põhjustab kõhulahtisust).
- Manustamine erütematoosluupuse korral.
- QT-intervalli pikendavad ravimid.

Furosemiidiga ravitud patsientidel, eriti eakatel, patsientidel kes saavad ravimeid, mis võivad põhjustada hüpotensiooni ja teiste haiguslike seisunditega patsientidel, kellel on hüpotensiooni tekkerisk võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, mis põhjustab pearinglust, minestamist või teadvuse kadu.

Enneaegsed imikud (nefrokaltsinoosi/nefrolitiaasi võimalik areng; tuleb jälgida neerufunktsiooni ja teostada neerude ultraheliuuring). Respiratoorse distressi sündroomiga enneaegsetel imikutel võib diureetiline ravi furosemiidiga esimestel elunädalatel suurendada persisteriva Botalli arterioosjuha tekkeriski.

Tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on elektrolüütide puudulikkuse soodumus. Furosemiidi ravi ajal on üldiselt soovitatav regulaarselt jälgida seerumi naatriumi-, kaaliumi- ja kreatiniinisaldust; eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel on kõrge elektrolüütide tasakaalutuse tekkerisk või kui esineb oluline täiendav vedeliku kadu (näiteks oksendamise või kõhulahtisuse tõttu). Tuleb korrigeerida hüpovoleemia või dehüdratsioon samuti mis tahes märkimisväärne elektrolüütide ning happe-aluse tasakaaluhäire. Võib olla vajalik ajutine ravi katkestamine furosemiidiga.

Kontrastaine põhjustatud nefropaatia tekkeriski ennetusmeetmena ei soovitata diureesi esilekutsumiseks kasutada furosemiidi neil patsientidel, kellel on kõrge kontrastaine põhjustatud nefropaatia tekkerisk.

Samaaegne manustamine koos risperidooniga

Eakate dementsusega patsientide risperidooni platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati suuremat suremust patsientidel, kes said raviks risperidooni ja furosemiidi (7,3%, keskmine vanus 89 aastat, vahemikus 75...97 aastat) võrreldes ainult risperidooni (3,1%, keskmine vanus 84 aastat, vahemikus 70...96 aastat) või furosemiidi monoterapiaga (4,1%, keskmine vanus 80 aastat, vahemikus 67...90 aastat). Risperidooni samaaegsel kasutamisel teiste diureetikumidega (enamasti väikeseannuselised tiasiidid) ei kaasnud samasuguseid tulemusi.

Selle leiu selgitamiseks ei leitud patofüsioloogilist mehhanismi ega täheldatud ühest mustrit surma põhjuse selgitamiseks. Siiski on nõutav ettevaatus ning enne ravi alustamist tuleb kaaluda antud kombinatsiooni või samaaegse tugeva diureetikumi kasutamise riske ja kasusid. Patsientide suremus ei suurenenud, kui nende raviks kasutati teisi diureetikume koos risperidooniga. Sõltumata ravist oli

peamiseks surma riskifaktoriks dehüdratsioon, seetõttu tuleb seda vältida eakatel dementsusega patsientidel (vt lõik 4.3 „Vastunäidustused“).

Valgustundlikkus: on teatatud valgustundlikkuse reaktsiooni juhtudest. Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui uuesti manustamist peetakse vajalikuks, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

See ravim sisaldab ligikaudu 93 mg naatriumi viaali kohta. Sellega peavad arvestama patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Liitium:

Furosemiid võib vähendada liitium eritumise taset, mille tulemusena suureneb kardiotoksiline toime ja liitiumi toksilisus. Seega see kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui sellist kombinatsiooni peetakse vajalikuks tuleb liitiumi taset hoolikalt jälgida ja liitiumi annust kohandada.

Risperidoon:

Tuleb olla ettevaatlik ja riski ning kasu suhet tuleb enne selle kombinatsiooni kasutamist või kooskasutamist furosemiidi või teiste tugevatoimeliste diureetikumidega hoolikalt kaaluda. Samaaegselt risperidooni saavate eakate dementsusega patsientide suuremuse tõusu kohta vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust kasutamisel

Ototoksilised ravimid (nt aminoglükosiidid, tsisplatiin):

Furosemiid võib tugevdada teatud ravimite ototoksilisust, nt tsisplatiin või aminoglükosiidantibootikumid, nt kanamütsiin, gentamütsiin ja tobramütsiin, eriti neerukahjustusega patsientidel. Kuna see võib põhjustada pöördumatut kahju, tohib neid ravimeid kasutada koos furosemiidiga ainult kaalukatel meditsiinilistel põhjustel.

Kloraalhüdraat:

Üksikutel juhtudel võib furosemiidi intravenoosne manustamine 24 tundi enne kloraalhüdraadi manustamist põhjustada nahaõhetust, hüperhidroosi, ärevust, iiveldust, vererõhu tõusu ja tahhükardiat. Seetõttu furosemiidi ja kloraalhüdraadi samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

Karbamasepiin ja aminoglutetimiid:

Karbamasepiini või aminoglutetimiidi samaaegne manustamine võib suurenedada hüponatreemia tekkeriski.

Muud antihüpertensiivsed ravimid:

Teiste teatud antihüpertensiivsete ravimite (diureetikumid ja teised ravimid, mis alandavad vererõhku) toime võib furosemiidi samaaegsel manustamisel suurenedada.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiini II retseptori antagonistid:

Teiste antihüpertensiivsete ravimite toime võib suurenedada furosemiidi samaaegsel manustamisel. On täheldatud tõsist vererõhu langust, äärmuslikel juhtudel koos šokiga ja neerufunktsiooni halvenemist (äge neerupuudulikkus üksikjuhtudel) manustamisel koos AKE inhibiitoritega, kui AKE inhibiitorit manustati esmakordselt või esmakordselt suures annuses (esimese annuse hüpotensioon). Kui võimalik, tuleb ravi furosemiidiga ajutiselt katkestada (või vähemalt vähendada annust) kolm päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga või AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga annuse suurendamist.

Diureetikume võtvatel patsientidel võib esineda väljendunud hüpotensioon ja neerufunktsiooni halvenemine; samuti võib ilmnedda neerukahjustus esimese samaaegse manustamise ajal või AKE inhibiitori või angiotensiini II retseptori antagonistiga suurte annuste esimesel manustamisel.

Tiasiidid:

Furosemiidi ja tiasiidide koostoime tulemusena esineb diureesi sünergiline toime.

Antidiabeetilised ained:

Võib tekkida glükoositaluvuse vähenemine, kuna furosemiid võib vähendada nende ravimite toimet.

Metformiin:

Furosemiid võib suurendada metformiini taset veres. Vastupidiselt võib metformiin vähendada furosemiidi kontsentratsiooni. Risk on seotud laktatsidoosi tekkimise suurenemisega funktsionaalse neerupuudulikkuse korral.

Südameglükosiidid (nt digoksiin) ja teised ravimid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist:
Kaaliumi taseme vähenemine võib suurendada digitaalset toksilisust; seetõttu tuleb kaaliumi taset jälgida.

Mõned elektrolüütide häired võivad suurendada teatavate samaaegselt manustatavate ravimite toksilisust, mis võib põhjustada QT-intervalli pikenemist, nt Ia klassi antiarütmikumid ja III klassi antiarütmikumid, nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid ja kinoloonid. On soovitatav jälgida kaaliumi taset plasmas ja EKG-d.

Fibraadid:

Kooskasutamisel (eriti hüpoalbumineemia korral) võib suurened furosemiidi ja fibriinhappe derivaatide (nt klofibraat ja fenofibraat) tase veres. Tuleb jälgida nende toime/toksilisuse suurenemist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja salitsülaatide suured annused:

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh koksiibid) võivad esile kutsuda ägedat neerupuudulikkust olemasoleva hüpovoleemia korral ja vähendada selle diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Koosmanustamisel suurtes annustes salitsülaatidega võib suurened soodumus salitsüülhappe toksilisusele vähenenud renaalse eritumise või neerufunktsiooni languse tõttu.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja salitsülaatide suured annused:

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh koksiibid) võivad esile kutsuda ägedat neerupuudulikkust olemasoleva hüpovoleemia korral ja vähendada selle diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Koosmanustamisel suurtes annustes salitsülaatidega võib suurened soodumus salitsüülhappe toksilisusele vähenenud renaalse eritumise või neerufunktsiooni languse tõttu.

Nefrotoksilised ravimid (nt polümüksiin, aminoglükosiid, tsefalosporiin, plaatina orgaanilised ühendid, immunosupressandid, joodi sisaldavad kontrastained, foskarnet, pentamidiin):

Furosemiid võib tugevdada nefrotoksiliste ravimite nefrotoksilist toimet.

Antibiootikumid, nagu tsefalosporiinid – neerufunktsiooni kahjustus võib tekkida patsientidel, kes saavad ravi furosemiidi ja teatud tsefalosporiinide suurte annustega.

Kui tsisplatiini ja furosemiidi manustatakse samaaegselt, on risk tsütotoksilisteks toimeteks.

Lisaks võib tsisplatiini nefrotoksilisus suurened, kui furosemiidi ei manustata väikestes annustes (nt 40 mg normaalse neerufunktsiooniga patsientidel) ja positiivse vedelike tasakaalu olukorras, kui seda kasutatakse diureesi forsseerimiseks tsisplatiinravi ajal.

Ravimid, mis erituvad olulisel määral renaalse tubulaarsekretsioon kaudu:

Probenetsiid, metotreksaat ja teised ravimid, mis nagu furosemiid erituvad olulisel määral renaalse tubulaarsekretsioon kaudu, võivad vähendada furosemiidi toimet. Vastupidiselt võib furosemiid vähendada nende ravimite eritumist neerude kaudu. Suurtes annustes ravi korral (eelkõige furosemiidi kooskasutamisel teiste ravimitega) võib see põhjustada suurenenud sisaldust seerumis ja suurendada furosemiidi või kooskasutatava ravimi kõrvaltoimete riski.

Perifeersed adrenergilised inhibiitorid:

Nende ainete toime võib suurened furosemiidi samaaegsel manustamisel.

Fenobarbitaal ja fenütoiin:

Furosemiidi toime võib väheneda samaaegsel manustamisel nende ravimitega.

Tubokurariin, kurariini derivaadid ja suksiniüülkoliin:

Furosemiid võib suurendada või pikendada nende ainete lihast lõõgastavat toimet.

Glükokortikoidid, karbenoksoloon, amfoteritsiin B, penitsilliin G, adrenokortikotroopne hormoon, lahtistid ja lagrits:

Furosemiidi koosmanustamine glükokortikoidide, karbenoksolooni, lagritsa suurte kogustega või lahtistite pikaajaline kasutamine võib suurendada kaaliumi kadu. Glükokortikosteroididega seoses tuleb kaaluda hüpokaleemia esinemist ja selle süvenemist lahtistite liigsel kasutamisel. Kuna see võib põhjustada pöördumatut kuulmise kahjustust, võib seda kombinatsiooni kasutada ainult kaalukatel meditsiinilistel põhjustel.

Kaaliumi taset tuleb jälgida.

Sukralfaat:

Sukralfaadi ja furosemiidi samaaegne manustamine võib vähendada furosemiidi natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Patsiente, kes saavad mõlemat ravimit tuleb hoolikalt jälgida, et teha kindlaks, kas saavutatakse furosemiidi soovitud diureetiline ja/või antihüpertensiivne toime.

Furosemiidi ja sukralfaadi manustamise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi.

Suukaudsed antikoagulandid:

Furosemiid suurendab suukaudsete antikoagulantide toimet.

Teofülliin:

Teofülliin ja kuraare-tüüpi lihaslõõgastite toime võib suurened.

Pressoramiinid (nt adrenaliin (epinefriin), noradrenaliin (norepinefriin)):

Samaaegne kasutamine furosemiidiga võib nõrgendada pressoramiinide mõju.

Muud koostoimed:

Tsüklosporiini ja furosemiidi samaaegset kasutamist on seostatud podagra suurenenud riskiga.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kasutamine raseduse ajal

Furosemiidi ei tohi kasutada raseduse ajal ilma mõjuvate meditsiiniliste põhjusteta. Furosemiid läbib platsentaarbarjääri ja võib seetõttu põhjustada loote diureesi. Raseduse ajal ravimisel on vaja jälgida loote kasvu.

Rasedusaegse hüpertensiooni ja turse ravi ei ole üldiselt soovitatav, kuna füsioloogiline hüpovoleemia võib suurened, mis põhjustab platsenta perfusiooni vähenemist.

Kui furosemiidi kasutamine raseduse ajal südame- või neerupuudulikkuse raviks on hädavajalik, on oluline hoolikalt jälgida elektrolüüte, hematokriti ja loote kasvu. Furosemiidiga on seostatud võimalikku bilirubiini vabanemist albumiinilt ja seega on suurenenud nukleaarikteruse tekkerisk hüperbilirubineemia korral. Furosemiid võib soodustada loote hüperkaltsiuriat, nefrokaltsinoosi ja sekundaarset hüperparatüroidismi.

Furosemiid jõuab nabaväädi verre 100% samas kontsentratsioonis kui ema veres. Tänapäevani ei ole teatatud vääramisest inimestel, mida võiks seostada kokkupuutega furosemiidiga. Siiski on vähe kogemusi võimaldamaks anda embrüole/lootele avalduva potentsiaalse kahjuliku mõju kohta lõplikku hinnangut.

Kasutamine imetamise ajal

Furosemiid eritub rinnapiima ja võib inhibeerida laktatsiooni. Naised ei tohi ravi ajal furosemiidiga last rinnaga toita (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Furosemiid mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsiendid reageerivad individuaalselt furosemiidile.

Autojuhtimise või masinate käsitlemise võime võib mõnikord väheneda furosemiidi ravi ajal, eriti ravi alguses, ravi muutmise korral või kasutamisel koos alkoholiga.

4.9 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmisel esinemissageduste definitsioonil:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia; trombotsütopeenia võib ilmneda, eriti suurenenud verejooksu kalduvuse korral.

Harv: eosinofiilia, leukopeenia, luuüdi supressioon; selle sümptomi ilmnemise korral tuleb ravi katkestada.

Väga harv: hemolüütiline aneemia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos.

Raske vedelikupuudus võib tekitada hemokontsentratsiooni tromboosi soodumusega, eriti eakatel patsientidel.

Immuunsüsteemi häired

Harv: rasked anafülaktilised ja anafülaktoidised reaktsioonid, nagu anafülaktiline šokk (ravi vt lõik 4.9).

Endokriinsüsteemi häired

Furosemiid võib vähendada glükoosi taluvust. Diabeediga patsientidel võib see viia metaboolse kontrolli halvenemiseni; latentne diabeet võib väljenduda.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Võivad tekkida hüpokaleemia, hüponatreemia ja metaboolne alkaloos, eriti pärast pikaajalist ravi või kui manustatakse suuri annuseid. Seetõttu on vajalik regulaarselt jälgida seerumi elektrolüütide taset (eriti kaalium, naatrium ja kaltsium).

Võib tekkida kaaliumi puudus, eriti kaaliumivaese dieedi korral. Renaalsel teel erituvat kaaliumi hulga suurenemine võib põhjustada hüpokaleemiat, eriti juhul, kui samaaegselt väheneb kaaliumi tarbimine toiduga ja/või neerudevälised kaaliumi kaod suurenevad (nt oksendamise või kroonilise kõhulahtisuse korral).

Põhihaigused (nt tsirrootiline haigus või südamepuudulikkus), samaaegselt kasutatavad ravimid (vt lõik 4.5) ja toitumine võivad põhjustada kaaliumipuudulikkuse eelsoodumust. Sellistel juhtudel on vajalik asjakohane jälgimine ja ravi asendamine.

Renaalsel teel erituvat naatriumi hulga suurenemine võib põhjustada hüponatreemiat koos vastavate sümptomitega, eriti kui naatriumkloriidi saamine toiduga on piiratud.

Renaalsel teel erituvat kaltsiumi hulga suurenemine võib põhjustada hüpokaltseemiat, mis võib harvadel juhtudel esile kutsuda tetaaniat.

Patsientidel, kellel renaalsel teel erituvat magneesiumi hulk oli suurenenud täheldati hüpomagneesemia tagajärjel harvadel juhtudel tetaaniat või südame rütmihäireid.

Kusihappe tase võib suurenedada ja võivad tekkida podagrahood.

Ravi ajal furosemiidiga võib tekkida metaboolne alkaloos või olemasolev metaboolne alkaloos (nt kompenseerimata maksatsirroos) võib süveneda.

Närvisüsteemi häired

Harv: paresteesia, vertiigo, pearinglus, unisus, segasus, survetunde aistingud peas.

Teadmata: pearinglus, minestamine ja teadvuse kaotus (tingitud sümptomaatilisesest hüpotensioonist).

Silma kahjustused

Harv: müoopia süvenemine, hägune nägemine; nägemishäired koos hüповoleemia sümptomitega.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: furosemiidi põhjustatud düsakuusia ja/või *syngimus (tinnitus aurium)* esinevad harva ning tavaliselt mööduvad; esinemissagedus on suurem kiire intravenoosse manustamise korral, eriti neerupuudulikkuse või hüpoproteineemiaga (nt nefrootilise sündroomi korral) patsientidel.

Aeg-ajalt: kurtus (mõnikord pöördumatu).

Südame häired

Eelkõige ravi alguses ja eakatel võib väga intensiivne diurees põhjustada vererõhu langust; kui see on väljendunud, võivad tekkida ortostaatiline hüpotensioon, äge hüpotensioon, survetunde aistingud peas, pearinglus, vereringekollaps, tromboflebiit või äkksurm (intramuskulaarsel või intravenoosel manustamisel).

Seedetrakti häired

Harv: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, anoreksia, maohäired, kõhukinnisus, suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: äge pankreatiit, intrahepaatiline kolestaas, kolestaas kollatõbi, hepaatiline isheemia, maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus, naha ja limaskestade reaktsioonid (nt bulloosne eksanteem, lööve, urtikaaria, purpur, multiformne erüteem, ekfoliatiivne dermatiit, valgustundlikkus).

Harv: vaskuliit, erütematoosluupuse ägenemine või tekkimine.

Teadmata: äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: jalalihaste krampid, asteenia, krooniline artriit.

Neerude ja kuseteede häired

Diureetikumid võivad süvendada või esile kutsuda ägedaid kusepeetuse sümptomeid (põie tühjendamise häired, eesnäärme hüperplaasia või ureetra kitsenemine), vaskuliit, glükosuuria, vere kreatiniinisalduse ja urea taseme mööduv tõus.

Harv: interstitsiaalne nefriit.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Furosemiidiga ravi saanud enneaegstel imikutel võib tekkida nefrokaltsinoos ja/või nefrolitiaas; tingitud kaltsiumi ladestumisest neerudes.

Respiratoorse distressi sündroomiga enneaegsete imikute diureetiline ravi furosemiidiga esimestel elunädalatel võib suurendada persisteriva Botalli arterioosjuha tekkeriski.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik; intramuskulaarse süsti järgselt võivad tekkida lokaalsed reaktsioonid, nagu valu.

Uuringud

Harv: ravi ajal furosemiidiga võivad tõusta seerumi kolesterooli ja triglütseriidide tasemed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Ägeda või kroonilise üleannustamise korral sõltub kliiniline pilt eelkõige ülemäärasest diureesist põhjustatud elektrolüütide ja vedeliku kao suuruselt ja selle põhjustatud tagajärgedest (nt hüповoleemia, dehüdratsioon, hemokontsentratsioon, südame rütmihäired – sealhulgas AV blokaad ja vatsakeste virvendus).

Sümptomid

Nende häirete sümptomid on raske hüpotensioon (progresseerub šokiks), äge neerupuudulikkus, tromboos, deliirium, lõtv halvatus, apaatia ja segasus.

Ravi

Esimeste šoki tundemärkide (hüpotensioon, tugev higistamine, iiveldus, tsüanoos) ilmnemise korral tuleb süstimine kohe katkestada, patsient tuleb asetada peaga allapoole ja võimaldada vaba hingamine. Vedelike asendamine ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine; ainevahetusfunktsioonide jälgimine ja uriini väljavoolu tagamine.

Anafülaktilise šoki korral: lahjendada 1 ml adrenaliinilahust (1:1000) 10 ml-s ja süstida aeglaselt 1 ml lahust (vastab 0,1 mg adrenaliinile), kontrollida pulssi ja vererõhku ning jälgida võimalikke rütmihäireid. Adrenaliini manustamist võib vajadusel korrata. Seejärel süstida veenisiseselt glükokortikoidi (nt 250 mg metüülprednisolooni), vajadusel korrates.

Kohandage ülalmainitud annuseid lastele vastavalt nende kehakaalule.

Hüповoleemiat korrigeerida olemasolevate vahenditega ja täiendada kunstliku ventilatsiooni ning hapnikuga ning anafülaktilise šoki korral antihistamiinidega.

Spetsiifilist antidooti furosemiidile ei ole teada. Kui parenteraalse ravi ajal on toimunud üleannustamine, seisneb ravi põhimõtteliselt jälgimisest ja toetavast ravist. Hemodialüüs ei kiirenda furosemiidi eliminatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diureetikumid, sulfoonamiidid, ATC-kood: C03CA01.

Furosemiid on tugevatoimeline diureetikum, mis toimib kiiresti. Farmakoloogilisest seisukohast inhibeerib furosemiid järgmiste elektrolüütide kaastranspordi süsteemi (tagasiimendumist) Na^+ , K^+ ja 2Cl^- , mis asuvad Henle lingu ülenevas sääres rakumembraani luumenil. Seega, furosemiidi tõhusus sõltub ravimi jõudmisest torukese luumeni anioonilise transpordi mehhanismi kaudu. Diureetilise toime tulemusena inhibeeritakse naatriumkloriidi reabsorptsiooni selles Henle lingu segmendis. Selle tulemusena võib eritunud naatriumi fraktsioon tõusta 35% naatriumi glomerulaarfiltratsioonist. Suurenenud naatriumi eliminatsiooni teisene mõju on: uriinierituse suurenemine ja suurenenud kaaliumi eritumine distaalses tuubulis. Samamoodi suureneb ka kaltsiumi ja magneesiumi soolade eritumine.

Furosemiid inhibeerib tagasiside mehhanismi *macula densa*'s ja stimuleerib annusest sõltuvat reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi.

Südamepuudulikkuse korral vähendab furosemiid järsult südame eelkoormust (laiendades mahtuvusveresooni). Seda varajast vaskulaarset toimet vahendavad ilmselt prostaglandiinid ja selle

eelduseks on küllaldane neerufunktsioon, reniin-angiotensiini süsteemi aktiivsus ja prostaglandiinide sünteesi häirimatus. Oma natriureetilise toime tõttu vähendab furosemiid veresoonte reaktiivsust katehoolamiinide suhtes, mis suureneb hüpertensiivsetel patsientidel.

Furosemiidi diureetiline toime saabub 15 minuti jooksul pärast intravenooset manustamist.

Annusest sõltuv diureesi ja natriureesi suurenemine avaldus tervetel indiviididel, kellele manustati furosemiidi (annused vahemikus 10...100 mg). Toime kestus tervetel indiviididel pärast 20 mg furosemiidi intravenoosse annuse manustamist on ligikaudu 3 tundi ja pärast 40 mg suukaudse annuse manustamist 3...6 tundi.

Haigetel patsientidel on vaba furosemiidi ja seotud furosemiidi (määratud uriinierituse määra kaudu) tubulaarse kontsentratsiooni ning tema natriureetilise mõju vaheline suhe tõlgendatud sigmoidaalsel graafikul, minimaalse tõhusa eritumise määraga ligikaudu 10 mikrogrammi minutis. Järelikult on pidev furosemiidi infusioon tõhusam, kui korduvad boolussüsted. Üle teatud booluse manustamise annuse ravimi mõju ei suurene oluliselt. Furosemiidi efektiivsus on vähenenud tubulaarse sekretsiooni vähenemise või ravimi intratubulaarse albumiiniga seondumise tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Furosemiid jaotusruumala on 0,1...1,2 liitrit ühe kilogrammi kehakaalu kohta. Jaotusruumala võib suurendada sõltuvalt kaasnevast haigusest.

Seonduvus valkudega (enamasti albumiin) on suurem kui 98%.

Eritumine

Furosemiid eritub peamiselt mitte-konjugeeritud vormis, enamasti läbi proksimaalse tuubuli sekretsiooni. Pärast veenisest manustamist elimineeritakse 60...70% furosemiidist sel teel.

Furosemiidi glükuroniidmetaboliidid moodustavad 10...20% uriinist leitud ainetest. Ülejäänud annus eritub väljaheitega, ilmselt pärast sapieritust. Pärast veenisest manustamist on furosemiidi plasma poolväärtusaeg 1...1,5 tundi.

Furosemiid eritub rinnapiima. See läbib platsentaarbarjääri, jõudes aeglaselt looten. Furosemiidi kontsentratsioon on sarnane emal, lootel ja vastsündinul.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral on furosemiidi eliminatsioon aeglasem ja selle poolväärtusaeg suurenenud.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on keskmine poolväärtusaeg 9,7 tundi. Mõnede multiorganpuudulikkuse korral võib poolestusaeg ulatuda 20...24 tunnini.

Nefrootilise sündroomi korral põhjustab plasmavalkude madalam kontsentratsioon seondumata furosemiidi suuremat kontsentratsiooni. Teiselt poolt on neil patsientidel furosemiidi efektiivsus vähenenud intratubulaarse albumiiniga seondumise ja vähenenud tubulaarsekretsiooni tõttu.

Furosemiid on halvasti dialüüsiv hemodialüüsi, peritoneaaldialüüsi või pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi patsientidel.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse korral suureneb furosemiidi poolväärtusaeg 30...90%, peamiselt suurema jaotusruumala tõttu. Eliminatsioon sapi kaudu võib vähendada (kuni 50%). Selles patsientide rühmas varieeruvad farmakokineetilised parameetrid rohkem.

Südame paispuudulikkus, raske hüpertensioon, eakad

Südame paispuudulikkuse või raske hüpertensiooniga patsientidel või eakatel on furosemiidi eliminatsioon aeglasem neerufunktsiooni vähenemise tõttu.

Enneaegsed imikud ja vastsündinud

Sõltuvalt neerude küpsusest võib furosemiidi eliminatsioon olla aeglane. Glükuronidatsiooni ebapiisava suutlikkusega lastel on ravimi metabolism samuti vähenenud. Ajalistel vastsündinutel on poolväärtusaeg üldiselt vähem kui 12 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel leiti muutusi neerudes (muu hulgas fibroosne degeneratsioon ja renaalne kaltsifikatsioon). Furosemiidil ei ilmnunud genotoksilisust ega kartsinogeensust.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringus leiti pärast suurte annuste manustamist rottide loodetel diferentseerunud glomeerulite arvu vähenemist ja hüpokaleemiast tingitud skeleti anomaaliaid abaluudel, õlavarreluudel ja roietel ning hiirte ja küülikute loodetel hüdronefroosi. Hiirtel läbiviidud uuring ja üks kolmest küülikutel läbi viidud uuringutest näitasid hüdronefroosi (neeruvaagna ja mõningatel juhtudel kusejuhade distentsioon) suurenenud esinemissagedust ja raskust katsealuste emasloomade loodetel võrreldes kontrollgrupiga.

Furosemiidi saanud enneaegsetel küülikutel oli kõrgem intraventrikulaarse verejooksu esinemissagedus, kui soolalahust saanud poegadel, mis võis olla tingitud furosemiidi põhjustatud intrakraniaalsest hüpotensioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Furosemiid võib madala pH-tasemega vedelikes lahusest välja sadestuda. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata: 3 aastat.

Pärast esmast avamist: pärast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte hoida külmkapis.

Hoida viaale välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.6 Pakendi iseloomustus ja sisu

250 mg 25 ml-s: I tüüpi merevaiguvärvi klaasviaal, mis on suletud klorobutüülkummikorgiga, alumiiniumist kattega ja punase eemaldatava kaanega, mis sisaldab 25 ml lahust.

Pakendi suurused:

1 x 25 ml viaali

5 x 25 ml viaali

10 x 25 ml viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1 mg/ml-ni lahjendatud furosemiidi süstelahus on kokkusobiv 0,9% Na Cl infusiooni ja naatriumlaktaadi ühendi infusiooniga 24 tundi. Infusioonilahuse kontsentrati tuleb lahjendada aseptilistes tingimustes.

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks tahkeid osakesi ega esineks värvuse muutust. Lahust tohib kasutada ainult juhul, kui see on selge ja ei sisalda tahkeid osakesi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ainult ühekordseks kasutamiseks, allesjäänud lahus tuleb pärast kasutamist ära visata.

Furosemide Accord, 10 mg/ml süste- või infusioonilahust ei tohi süstepudelil segada ühegi teise ravimiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

887915

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020