

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Furosemid ZENTIVA 20 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă (2 ml) conține furosemidă 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 7,51 mg pe fiolă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Furosemid ZENTIVA 20 mg/2 ml este indicată în:

- urgențe cardiace – edem pulmonar acut;
- criza hipertensivă;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- edeme din ciroza hepatică sau afecțiuni renale (edeme severe și rezistente la diuretice tiazidice, eventual în asociere cu acestea; de asemenea, se poate asocia cu diuretice care economisesc potasiu);
- insuficiența renală acută cu oligurie;
- hipercalcemie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza administrată adulților se bazează în general pe valorile prezentate în acest capitol.

La copii și adolescenți, doza trebuie redusă în raport cu greutatea corporală.

Trebuie utilizată cea mai mică doză care este suficientă pentru a obține efectul dorit.

Pentru a obține o eficacitate optimă, o perfuzie continuă cu furosemidă este de preferat în locul injecțiilor repetate în bolus.

În cazul în care administrarea de furosemidă perfuzabil nu este posibilă pentru tratamentul de întreținere, după una sau mai multe doze administrate în bolus, un regim de întreținere cu doze mici administrate la intervale scurte (aproximativ 4 ore) este de preferat în locul unui regim cu doze mai mari administrate în bolus la intervale mai lungi.

Doza și durata tratamentului depind de indicație și sunt stabilite în mod individual de către medic, pentru fiecare pacient în parte.

Adulți

Doza inițială este de 20 – 60 mg furosemidă, administrată prin injectare intramusculară sau prin injectare intravenoasă, lent, cu o viteză de 4 mg/minut.

Dacă sunt necesare doze mai mari, pot fi administrate prin creșteri treptate cu câte 20 mg furosemidă la interval de 2 ore. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1500 mg.

Copii și adolescenți

Doza recomandată de furosemidă pentru administrare parenterală este de 1 mg/kg greutate corporală, până la doza maximă de 20 mg pe zi.

Doza uzuală este de 0,5 - 1 mg furosemidă/kg și zi administrată lent, în perfuzie intravenoasă repetând doza, la nevoie, la interval de 3 ore, până la maxim 20 mg pe zi.

În cazuri severe sau în urgență, se injectează intravenos 20 – 40 mg furosemidă (timp de 2 minute).

Pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă acută

În cazul edemelor asociate insuficienței cardiace congestive acută, doza inițială recomandată este de 20 mg – 40 mg, administrată intravenos în bolus. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul la tratament.

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul edemelor asociate insuficienței renale cronice, efectul unei doze nu poate fi anticipat cu precizie. Concentrația Na^+ urinar ca urmare a administrării furosemidei depinde de o serie de factori: severitatea insuficienței renale, echilibrul sodic.

Doza trebuie ajustată cu atenție astfel încât pierderea inițială de lichid să fie graduală. Pentru adulți, aceasta înseamnă o doză ce conduce la o pierdere de 2 kg din greutatea corpului (aproximativ 280 mmoli Na^+) pe zi.

În tratamentul intravenos, doza de furosemidă se poate determina începând tratamentul cu o perfuzie intravenoasă continuă de 0,1 mg/minut. Viteza perfuziei este crescută treptat la fiecare jumătate de oră în funcție de răspunsul la tratament.

Se recomandă trecerea cât se poate de repede de la administrare intravenoasă la administrare orală.

Menținerea diurezei în insuficiența renală acută

Înainte de a începe tratamentul cu furosemidă, trebuie corectate hipovolemia, hipotensiunea arterială, dezechilibrul electrolitic semnificativ și dezechilibrul acido-bazic semnificativ. Se recomandă ca trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală să se efectueze cât mai curând posibil (la 3 ore după ultima injectare).

Doza inițială este de 40 mg, administrată prin injectare intravenoasă. Dacă doza inițială recomandată nu este eficientă, furosemida se poate administra sub formă de perfuzie intravenoasă continuă (cu o viteză de 50 mg – 100 mg/oră).

Pacienți cu ciroză hepatică

În cazul edemelor asociate cirozei hepatice, furosemida este utilizată ca tratament suplimentar celui cu antagoniști ai aldosteronului, în cazul în care doar efectul acestora nu este suficient.

Doza trebuie ajustată cu atenție astfel încât pierderea inițială de lichid să fie graduală pentru a evita complicațiile (intoleranță ortostatică, dezechilibre electrolitice și acido-bazice). Pentru adulți, aceasta înseamnă o doză ce conduce la o pierdere de 0,5 kg din greutatea corpului pe zi.

Dacă tratamentul intravenos este absolut necesar, doza inițială este de 20 mg – 40 mg.

Pacienți cu hipertensiune arterială

În cazul crizei hipertensive, doza inițială recomandată este de 20 mg – 40 mg administrate prin injectare în bolus. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul la tratament.

Pacienții cu intoxicații

În cazul indicației de suport pentru diureza forțată în intoxicații, furosemida se administrează intravenos în aditie la perfuziile cu soluții de electroliți. Doza administrată este dependentă de răspunsul organismului la furosemidă. Pierderile de lichid și electroliți trebuie corectate înainte și în timpul tratamentului.

În cazul intoxicației cu substanțe acide, eliminarea poate fi crescută prin alcalinizarea urinei.

În cazul intoxicației cu substanțe alcaline, eliminarea poate fi crescută prin acidifierea urinei.

Doza inițială recomandată este de 20 mg – 40 mg administrate prin injectare intravenoasă.

Mod de administrare

Furosemida se administrează intravenos numai atunci când administrarea orală nu este posibilă sau este ineficace (de exemplu absorbție intestinală deficitară) sau în cazul în care este necesar un efect rapid. Dacă se utilizează terapia intravenoasă, se recomandă ca transferul la terapia orală să se efectueze cât mai curând posibil (la 3 ore după ultima injectare).

Furosemid ZENTIVA 20 mg/2 ml trebuie administrat lent, intramuscular sau intravenos.

În tratamentul urgențelor hipertensive, doza de furosemidă trebuie ajustată, astfel încât scăderea tensiunii arteriale să nu depășească 25% din valoarea inițială în ora care urmează injectării.

Injectare intravenoasă / perfuzie:

Administrarea intravenoasă de furosemidă injectabil sau perfuzabil trebuie să fie lentă (o viteză de 4 mg/minut nu trebuie depășită). La pacienții cu insuficiență renală severă (creatinemie > 5 mg/dl), se recomandă ca viteza de perfuzie de 2,5 mg pe minut să nu fie depășită.

Injectare intramusculară:

Administrarea intramusculară trebuie să se limiteze la cazurile excepționale în care administrarea pe cale orală și intravenoasă nu este posibilă.

Trebuie precizat că injectarea intramusculară nu este adecvată pentru tratamentul unor afecțiuni acute, cum este edemul pulmonar.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la sulfonamide (de exemplu sulfonamide antibacteriene sau sulfoniluree), deoarece poate apărea hipersensibilitate încrucișată la furosemidă.

Obstrucție a căilor urinare cu oligurie.

Insuficiență renală acută cu anurie.

Hipovolemie sau deshidratare.

Insuficiență hepatocelulară severă.

Encefalopatie hepatică.

Stări pre-comatoase sau comatoase asociate cu encefalopatie hepatică.

Hipokaliemie severă (<3 mEq/l) (vezi pct. 4.8).

Hiponatremie severă (<130 mEq/l).

Intoxicație cu glicozide tonocardice.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La inițierea tratamentului cu furosemidă, se recomandă corectarea hipotensiunii arteriale sau a hipovolemiei preexistente.

Precauții speciale și/sau reducerea dozei:

La pacienții tratați cu furosemidă poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică ce determină amețeli, lipotimie sau pierderea cunoștinței, mai ales la vârstnici, la pacienții cărora li se administrează

alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială și la pacienții cu alte afecțiuni medicale care presupun risc de hipotensiune arterială.

Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de apariție a colapsului sau a tromboemboliei și, din cauza vârstei, au funcțiile renale modificate, ceea ce impune ajustarea dozei.

La inițierea tratamentului cu furosemidă și apoi periodic, în special dacă se administrează doze mari, este necesară monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic (natremie, kaliemie), a valorilor serice ale ureei și creatininei. Trebuie asigurat fluxul urinar. Furosemida poate determina depleție de sodiu și de potasiu cu hipokaliemie, uneori cu consecințe foarte grave. În special, este necesară supraveghere strictă la pacienții cu risc crescut de apariție a dezechilibrului electrolitic sau în cazul unei depleții hidrice semnificative (de exemplu din cauza vărsăturilor, diareei sau transpirației abundente). Trebuie corectate hipovolemia și deshidratarea, precum și orice dezechilibru electrolitic sau acido-bazic semnificativ. Este posibil ca acestea să necesite întreruperea temporară a administrării furosemidei. La pacienții cu obstrucția parțială a tractului urinar (de exemplu pacienți cu tulburări de micțiune, hiperplazie de prostată sau stricturi uretrale), creșterea producției de urină poate provoca sau agrava simptomatologia; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, mai ales la începutul tratamentului.

- *Natremie*

Aceasta trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, ca urmare, este esențială monitorizarea la intervale de timp regulate și chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Trebuie evitat tratamentul cu doze mari sau asociat unei diete cu restricție de sodiu, deoarece există riscul deshidratării cu hiperazotemie și hipovolemie.

Apariția semnelor de deshidratare și a hipotensiunii arteriale impune întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.

La pacienții cu ciroză hepatică, se recomandă prudență la administrarea de furosemidă, cu monitorizarea strictă a natremiei, kaliemiei și a funcției renale, pentru a evita apariția encefalopatiei hepatice.

Apariția manifestărilor acesteia impune întreruperea imediată a tratamentului.

- *Kaliemie*

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea.

Supravegherea kaliemiei se impune la anumite grupe populaționale cu risc crescut de instalare a hipokaliemiei (< 3,4 mmol/l): pacienții vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente (digitalice, diuretice tiazidice, chinidină, glucocorticoizi sau laxative), pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. La acești pacienți ca și la cei cu malnutriție, anorexie, diaree cronică sau hipokaliemie, se recomandă un aport suplimentar de potasiu sub formă de clorură sau asocierea furosemidei cu un diuretic care economisește potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren).

Se recomandă supraveghere strictă în cazul administrării furosemidei la pacienții cu sindrom hepatorenal, de exemplu cu insuficiență renală asociată cu boală hepatică severă.

Pacienții cu interval QT prelungit prezintă, de asemenea, risc de apariție a aritmiilor, indiferent dacă originea acestuia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia, sunt factori predispozanți pentru debutul unor aritmii severe, în special ventriculare, de tipul torsadei vârfurilor, potențial letală.

În toate cazurile de mai sus este necesară o monitorizare mai frecventă a kaliemiei. Primul control al concentrației plasmatică de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului. În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia.

La pacienții în cazul cărora scăderea pronunțată a tensiunii arteriale îi supune unui risc deosebit, de exemplu pacienții cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau carotidiene, se recomandă administrarea cu prudență a furosemidei.

La pacienții cu hipoproteinemie, de exemplu cea asociată sindromului nefrotic (efectul furosemidei poate fi redus și ototoxicitatea sa potențată), este necesară ajustarea cu precauție a dozelor.

La pacienții cu diabet zaharat manifest sau la cei cu diabet zaharat latent, tratați cu furosemidă, trebuie monitorizate periodic glicemia și glucozuria.

La pacienții cu gută, furosemida se administrează cu prudență, deoarece crește concentrația plasmatică a acidului uric; furosemida favorizează declanșarea atacurilor de gută.

Utilizarea concomitentă cu risperidonă

În studiile placebo-controlate efectuate cu risperidonă la pacienții vârstnici cu demență, a fost observată o incidență mai mare a mortalității în cazul pacienților tratați concomitent cu furosemidă și risperidonă (7,3%; vârstă medie de 89 de ani, interval 79 – 97 ani), comparativ cu pacienții tratați doar cu risperidonă (3,1%; vârstă medie de 84 de ani, interval 70 – 96 ani) sau doar cu furosemidă (4,1%; vârstă medie de 80 de ani, interval 67 – 90 ani).

Utilizarea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice folosite în doze mici) nu a condus la rezultate similare.

Nu a fost identificat un mecanism fiziopatologic care să explice această constatare și nu au fost observate anumite caracteristici care să apară constant pentru cauza decesului. Cu toate acestea, este necesară prudență la asocierea acestor medicamente și, înainte de a lua decizia de a o utiliza, trebuie evaluate riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale tratamentului concomitent cu alte diuretice potente. La pacienții tratați cu alte diuretice concomitent cu risperidonă, a existat o creștere a mortalității. Indiferent de tratament, deshidratarea a reprezentat un factor de risc global pentru mortalitate și, prin urmare, trebuie evitată la pacienții vârstnici cu demență (vezi pct. 4.3).

Este posibilă agravarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Sportivi: furosemida poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Copii

La sugari prematuri este posibilă dezvoltarea nefrocalcinozei / nefrolitiaziei. Funcția renală trebuie monitorizată și se efectuează ultrasonografie renală.

Excipienți: Acest medicament conține sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, triamteren, spironolactonă): asociere utilă pentru anumiți pacienți, nu exclude hipokaliemia (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat) sau hiperkaliemia. Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

Diuretice tiazidice: în edemele refractare realizează un efect sinergic care permite evitarea dozelor mari de furosemidă, cu risc toxic.

Asocierea cu diureticele tiazidice (cum este hidroclorotiazida) conduce la creșterea riscului de hipopotasemie.

Antiinflamatoare nesteroidiene inclusiv acid acetilsalicilic: pot scădea efectul diuretic și antihipertensiv al furosemidei și pot determina insuficiență renală acută la pacienții deshidratați sau cu hipovolemie, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare prin inhibarea secreției de prostaglandine la nivel juxtaglomerular. Se recomandă hidratarea pacientului. Toxicitatea salicilaților este crescută de către furosemidă; se monitorizează funcția renală de la începutul tratamentului.

Glucocorticoizi: pot reduce efectul antihipertensiv al furosemidei din cauza retenției de apă/sodiu (trebuie administrate, eventual, doze mai mari de furosemidă).

Corticosteroizii, carbenoxolonele, preparate pe bază de plante din *Glycyrrhiza glabra* administrate în doze mari: pot crește riscul de a dezvolta hipokaliemie.

Dacă furosemida se administrează concomitent cu medicamente antihipertensive, diuretice sau alte medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale, trebuie anticipată o scădere mai pronunțată a tensiunii arteriale.

Substanțe de contrast iodate:

Pacienții care aveau risc crescut de nefropatie determinată de substanței de contrast radiologic, tratați cu furosemidă, au prezentat o incidență mai mare a deteriorării funcției renale după administrarea substanței de contrast, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat numai hidratare intravenoasă înainte de administrarea substanței de contrast radiologic.

La pacienții deshidratați crește riscul de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanță de contrast iodată.

Înainte de administrarea substanței de contrast iodate se recomandă rehidratarea pacientului.

Anumite tulburări electrolitice (de exemplu hipokaliemie, hipomagnezie) pot crește toxicitatea anumitor medicamente (de exemplu a medicamentelor digitale și a medicamentelor care determină sindrom de interval QT prelungit).

- Antiaritmicele de tip chinidină, sotalol, bretiliu, amiodaronă: hipokaliemia favorizează instalarea aritmiilor ventriculare, în special a torsadei vârfurilor (hipokaliemia este un factor de risc). În cazul apariției aritmiei trebuie prevenită și corectată hipokaliemia, monitorizată electrocardiograma și întrerupt medicamentul antiaritmie.
- Glicozide tonocardice: hipokaliemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor tonocardice (monitorizarea și corectarea kaliemiei).

Eritromicină, astemizol, bepridil, vincamină: hipokaliemia favorizează apariția tulburărilor de ritm ventricular (supravegherea și corectarea kaliemiei).

Laxative de contact, amfotericină B: agravarea hipokaliemiei (supravegherea și corectarea kaliemiei).

La pacienții tratați cu diuretice, pot apărea hipotensiune arterială severă și deteriorarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală, în special atunci când se administrează pentru prima dată sau pentru prima dată în doză crescută un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a administrării furosemidei sau, cel puțin, scăderea dozei de furosemidă cu trei zile înainte de începerea tratamentului cu sau înainte de creșterea dozei de IECA sau antagonist al receptorilor pentru angiotensină II.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA):

Risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută când tratamentul cu un inhibitor al ECA este inițiat în prezența unei depleții de sodiu preexistente (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală).

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială, când tratamentul cu diuretice administrat anterior ar fi putut determina depleție de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea administrării diureticului cu 3 zile înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor al ECA și dacă este necesar reluarea tratamentului cu un diuretic hipokaliemiant;
- fie administrarea inițială de doze mici de inhibitor al ECA și apoi, creșterea treptată a dozei.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, se începe tratamentul cu doze foarte mici de inhibitor al ECA, eventual după o reducere a dozei diureticului hipokaliemiant asociat.

În toate cazurile, se recomandă monitorizarea funcției renale (creatinină plasmatică) în cursul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor al ECA.

Fenitoină: scade efectul furosemidei până la 50% (eventual, trebuie administrate doze mai mari de furosemidă).

Curarizante, miorelaxante și teofilina: furosemida potențează efectul acestora.

Antibiotice aminoglicozide: Furosemida poate crește ototoxicitatea și nefrotoxicitatea acestora. Deoarece pot apărea leziuni ireversibile, aceste medicamente trebuie utilizate împreună cu furosemida numai dacă este strict necesar din punct de vedere medical.

Cloral hidrat: administrarea intravenoasă de furosemidă, în termen de 24 de ore de la utilizarea de cloral hidrat, poate duce la înroșirea feței, transpirație, agitație, greață, creșterea tensiunii arteriale și tahicardie. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de furosemidă și cloral hidrat.

Risperidonă: este necesară prudență la asocierea cu furosemidă sau alt diuretic puternic și trebuie avută în vedere evaluarea raportului beneficiu-risc înainte de a lua decizia utilizării. A se vedea pct. 4.4 pentru atenționarea privind creșterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență, tratați concomitent cu risperidonă.

Levotiroxina: dozele mari de furosemidă pot inhiba legarea hormonilor tiroidieni de proteinele transportoare și pot conduce astfel la o creștere inițială tranzitorie a hormonilor tiroidieni liberi, urmată de o scădere globală a valorilor totale ale hormonilor tiroidieni. Trebuie monitorizate valorile hormonilor tiroidieni.

Probenecid, metotrexat și alte medicamente înrudite care, similar furosemidei, se elimină în proporție crescută prin secreție tubulară renală pot reduce efectul acesteia. În mod invers, furosemida poate scădea eliminarea renală a acestor medicamente. În cazul tratamentului cu doze mari (în special atât de furosemidă, cât și din celelalte medicamente), poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice și creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse provocate de furosemidă sau de medicamentul administrat concomitent.

Efectul medicamentelor antidiabetice și al simpatomimeticelor care determină creșterea tensiunii arteriale (de exemplu epinefrina, norepinefrina) poate fi redus de furosemidă.

Efectul dăunător al medicamentelor cu efect nefrotoxic asupra rinichiului poate fi crescut de furosemidă.

Administrarea concomitentă de ciclosporină A și furosemidă este asociată cu risc crescut de artrită gutoasă secundară hiperuricemiei induse de furosemidă și excreției renale insuficiente de urați indusă de ciclosporină.

Cefaloridină: crește riscul nefrotoxic.

Pacienții tratați concomitent cu furosemidă și anumite cefalosporine administrate în doze mari pot dezvolta insuficiență renală.

Cisplatină: crește riscul ototoxic. În plus, nefrotoxicitatea cisplatinei poate fi sporită când furosemida este utilizată pentru obținerea diurezei forțate în timpul tratamentului cu cisplatină, în cazul în care furosemida nu este administrată în doze mici (de exemplu 40 mg la pacienții cu funcție renală normală) și cu echilibru hidric pozitiv.

Neuroleptice: accentuarea efectului antihipertensiv cu hipotensiune arterială ortostatică.

Litiu: Furosemida scade excreția sărurilor de litiu și poate provoca creșterea concentrației plasmatice și a toxicității litiului, inclusiv creșterea riscului de efecte cardiotoxice și neurotoxice ale litiului. Prin urmare, la pacienții tratați cu această asociere, trebuie monitorizată cu atenție litemia și ajustată doza.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Furosemida traversează bariera feto-placentară. Studiile non-clinice nu au demonstrat efect teratogen. Nu sunt date suficiente pentru a evalua eventualele efecte malformative sau fetotoxice ale furosemidei în timpul sarcinii. Furosemida nu trebuie administrată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (în cazul edemelor patologice din timpul sarcinii) și numai dacă beneficiul terapeutic matern justifică riscul potențial pentru făt. Tratamentul în timpul sarcinii impune monitorizarea dezvoltării fetale.

Alăptarea

Furosemida se excretă în laptele uman. S-a observat că diureticele de ansă scad secreția lactată. De aceea, furosemida este contraindicată în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Furosemid ZENTIVA are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Anumite reacții adverse (de exemplu scăderea pronunțată, nedorită, a tensiunii arteriale) pot afecta capacitatea pacientului de a se concentra sau reacționa și, prin urmare, prezintă un risc în situațiile în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări metabolice și de nutriție (vezi pct. 4.4)

Foarte frecvente: tulburări electrolitice (inclusiv simptomatice), deshidratare și hipovolemie, în special la pacienții vârstnici, creșterea valorilor creatininemiei, creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor.

Frecvente: hiponatremie, hipocloremie, hipokaliemie, creșterea concentrației plasmatice a colesterolului, creșterea valorilor acidului uric în sânge și atacuri de gută.

Mai puțin frecvente: modificarea toleranței la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: hipocalcemie, hipomagneziemie, creșterea uremiei, alcaloză metabolică, sindrom Pseudo-Bartter în contextul utilizării abuzive și/sau al utilizării de lungă durată a furosemidei.

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: hipotensiune arterială, inclusiv hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4).

Rare: vasculite.

Cu frecvență necunoscută: tromboză.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: creșterea volumului de urină;

Rare: nefrită tubulointerstițială.

Cu frecvență necunoscută:

- valori crescute ale sodiului și clorului în urină, retenție urinară (la pacienții cu obstrucție parțială a căilor urinare (vezi pct. 4.3 și 4.4);
- nefrocalcinoză / nefrolitiază la copiii prematuri;
- insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață;

Rare: vărsături, diaree;

Foarte rare: pancreatită acută.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: colestază, creșterea valorilor transaminazelor.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tulburări de auz, de obicei tranzitorii, în special la pacienții cu insuficiență renală, hipoproteinemie (de exemplu cu sindrom nefrotic) și/sau atunci când administrarea intravenoasă de furosemidă s-a efectuat prea rapid.

Surditate (uneori ireversibilă).

Rare: tinitus.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, urticarie, erupții cutanate, dermatite buloase, eritem polimorf, pemfigoid, dermatită exfoliativă, purpură, reacții de fotosensibilitate;

Cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG), erupție cutanată la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reacții lichenoide.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții anafilactice severe sau anafilactoidice (de exemplu cu șoc).

Cu frecvență necunoscută: agravarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: encefalopatie hepatică la pacienții cu insuficiență hepatocelulară (vezi pct. 4.3).

Rare: parestezii.

Cu frecvență necunoscută: amețeli, lipotimie sau pierderea cunoștinței cefalee.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: hemoconcentrație;

Mai puțin frecvente: trombocitopenie;

Rare: leucopenie, eozinofilie;

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică sau anemie hemolitică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: au fost raportate cazuri de rabdomioliză, adesea în contextul unei hipokaliemii severe (vezi pct. 4.3).

Tulburări congenitale, familiale și genetice

Cu frecvență necunoscută: risc crescut de persistență a canalului arterial la sugari, atunci când furosemida este administrată la nou-născuți în primele săptămâni de viață.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Rare: febră;

Cu frecvență necunoscută: durere (după injectare intramusculară).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

În caz de supradozaj acut și cronic, tabloul clinic depinde, în principal, de gradul și consecințele depleției de electroliți și lichide, de exemplu hipovolemie, deshidratare, hemoconcentrație, aritmii cardiace (inclusiv bloc atrio-ventricular și fibrilație ventriculară). Simptomele acestor tulburări includ hipotensiune arterială severă (cu evoluție până la șoc), insuficiență renală acută, tromboză, delir, paralizie flască, apatie și confuzie.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște un antidot specific pentru furosemidă. Dacă ingestia tocmai a avut loc, pot fi luate măsuri pentru a limita absorbția suplimentară a substanței active, cum este lavajul gastric, sau măsuri destinate scăderii absorbției (de exemplu administrarea de cărbune activat).

Pacientul se internează de urgență și se instituie imediat un tratament care să corecteze dezechilibrele electrolitice și hidrice. Împreună cu prevenția și tratamentul complicațiilor grave care pot apărea ca urmare a acestor dezechilibre și a altor efecte asupra organismului, tratamentul corectiv poate necesita măsuri terapeutice intensive și de monitorizare medicală intensivă, generale și specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice de ansă cu acțiune intensă, sulfonamide, codul ATC: C03CA01.

Furosemida este un derivat sulfonamidbenzoic din grupul diureticelor de ansă cu acțiune saluretică intensă. La doze terapeutice, odată ajunsă în lumenul tubular, acționează în principal la nivelul epitelului porțiunii ascendente a ansei Henle, unde inhibă reabsorbția sării fără apă. Consecutiv, la nivelul tubului contort distal sunt stimulate schimburile sodiu-potasiu și sodiu-hidrogen, crescând excreția ionilor de potasiu și de hidrogen. Furosemida acționează și la nivelul tubului contort proximal inhibând reabsorbția izoosmotică.

Diureza indusă de furosemidă este intensă, cu un volum mare de urină izotonă sau ușor hipotonă, cu reacție acidă, bogată în ioni de sodiu, potasiu, clor, magneziu, calciu, hidrogen și amoniu. Acțiunea saluretică crește direct proporțional cu doza administrată și persistă chiar în cazul insuficienței renale.

Crește fluxul sanguin renal în favoarea corticalei renale.

Datorită efectului saluretic, determină scăderea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, efectul diuretic se manifestă din primele 5 minute.

Furosemida se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99%.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră, dar crește la pacienții cu insuficiență hepatică, renală și cardiacă. La nou-născut este prelungit, probabil datorită clearance-ului renal și hepatic scăzut.

Distribuția se face în lichidul extracelular.

Excreția se face rapid, în principal pe cale renală, dar și biliar/fecal. În caz de insuficiență renală, crește excreția pe cale biliară, fără acumularea medicamentului.

Furosemida este slab dializabilă.

La om, se excretă în lapte.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studiile efectuate cu furosemidă administrată oral sau intravenos la diferită specii de rozătoare și la câine au evidențiat toxicitate acută scăzută. La șoarece și șobolan, DL_{50} după administrarea orală a furosemidei este cuprinsă între 1050 și 4600 mg/kg corp, iar la cobai de 243 mg/kg corp. La câine, DL_{50} după administrarea orală a furosemidei este de aproximativ 2000 mg/kg corp, iar după administrarea intravenoasă DL_{50} este mai mare de 400 mg/kg corp.

Toxicitate cronică

La șobolan și câine, după administrarea timp de 6 luni și 12 luni, au fost observate modificări la nivel renal (inclusiv fibroză focală, calcificări) în grupurile cu dozele cele mai mari (de 10 până la de 20 ori mai mari decât doza terapeutică la om).

Carcinogenitate

Furosemida în doză de aproximativ 200 mg/kg corp pe zi a fost administrată la șoareci și șobolani femele, pe parcursul a 2 ani, împreună cu alimentația. S-a observat o creștere a incidenței adenocarcinomului mamar la șoarece, dar nu și la șobolan. Această doză este considerabil mai mare decât doza terapeutică administrată la om. În plus, aceste tumori au fost identice din punct de vedere morfologic cu tumorile apărute spontan, observate la 2% până la 8% din animalele din grupul de control.

Cu toate acestea, pare a fi puțin probabil ca această incidență a tumorilor să fie relevantă pentru tratamentul la om. Nu există dovezi ale creșterii incidenței adenocarcinomului mamar la om, după utilizarea furosemidei. Pe baza studiilor epidemiologice, nu este posibilă clasificarea carcinogenității furosemidei la om.

Într-un studiu de carcinogenitate, furosemida a fost administrată la șobolan în doză zilnică de 15 mg/kg sau 30 mg/kg corp. Șobolanii masculi din grupul la care s-a administrat doza de 15 mg/kg au prezentat o creștere marginală a tumorilor nespecifice, care nu s-a observat în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg. Aceste rezultate sunt considerate a fi incidentale.

Testul de carcinogeneză la nivelul vezicii urinare, indusă cu nitrozamină, efectuat la șobolan, nu a evidențiat date care să sugereze că furosemida este un factor promotor.

Mutagenitate

La testele efectuate *in vitro*, la bacterii și pe celule de mamifer, au fost obținute atât rezultate pozitive, cât și negative. Cu toate acestea, inducția mutațiilor genice și cromozomiale a fost observată numai în cazurile în care furosemida a atins concentrații citotoxice.

Teratogeneză

La diferite specii de mamifer, inclusiv șoarece, șobolan, pisică, iepure și câine, nu au fost evidențiate efecte embriotoxice sau teratogene după tratamentul cu furosemidă. Întârzierea dezvoltării renale – scăderea numărului de glomeruli diferențiați – a fost descrisă la puii șobolanilor tratați cu 75 mg furosemidă pe kg corp, în timpul perioadei cuprinse între ziua a 7-a și a 11-a de sarcină și al perioadei cuprinse între ziua a 14-a și a 18-a de sarcină.

Furosemida traversează bariera feto-placentară și se obține în sângele din cordonul ombilical 100% din concentrația plasmatică maternă. Până în prezent, nu au fost raportate malformații la om, care să fie corelate cu expunerea la furosemidă. Cu toate acestea, nu există suficientă experiență pentru a permite o evaluare concludentă a posibilelor efecte dăunătoare asupra embrionului/fătului. Producția de urină a fătului poate fi stimulată *in utero*.

La prematuri, a fost observată apariția urolitiazii și nefrocalcinozei ca urmare a tratamentului cu furosemidă.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectele furosemidei la sugari, în cazul ingestiei cu laptele matern.

Ototoxicitate

Furosemida poate influența procesele de conducere ale *stria vascularis*, de la nivelul urechii interne, ceea ce poate duce la tulburări auditive, în general, reversibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Furosemid ZENTIVA 20 mg/2 ml soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu soluții acide cu capacitate mare de tamponare (de exemplu vitamina C, vitamina B₁, adrenalină, noradrenalină), metiltetraciclină și sărurile bazelor organice (de exemplu anestezice locale, alcaloizi, narcotice, antihistaminice).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticla brună, cu inel de rupere sau cu punct de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticla brună, cu inel de rupere sau cu punct de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Furosemid ZENTIVA 20 mg/2 ml soluție injectabilă poate fi amestecat cu soluții alcaline, neutre sau slab acide, cu capacitate minimă de tamponare (soluție salină izotonă, soluție Ringer, strofantină, soluție de glucoză).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50
Sector 3, București, România
Tel.: + 40 21 317 31 36
Fax: + 40 21 317 31 34

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3515/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Iunie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.