

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Furosemid Zentiva 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține furosemidă 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 79,37 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, prevăzute cu linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Furosemida este indicată în tratamentul edemelor din insuficiența cardiacă, ciroza hepatică sau afecțiunile renale. Poate fi utilizată în edemele grave și în cele rezistente la diuretice tiazidice, eventual în asociere cu acestea. De asemenea, se poate asocia cu diuretice care economisesc potasiu.

Furosemida este activă și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse, în cazurile de insuficiență renală severă.

Este indicată în formele ușoare și moderate de hipertensiune arterială, în monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive.

De asemenea, este indicată în unele cazuri de insuficiență renală acută cu oligurie: poate înlătura oliguria dar, probabil, nu influențează evoluția insuficienței renale.

Acest medicament este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele și modul de administrare trebuie adaptate în funcție de gravitatea afecțiunii. Trebuie utilizată cea mai mică doză care este suficientă pentru a atinge efectul dorit.

La adulți, doza zilnică maximă de furosemidă, pentru ambele căi de administrare (orală și intravenoasă), este de 1500 mg.

Durata tratamentului depinde de indicație și trebuie stabilită în mod individual, pentru fiecare pacient în parte.

Doze

Adulți

Edeme din insuficiența cardiacă congestivă cronică

Doza inițială recomandată este de 20 mg – 80 mg pe zi, administrată oral. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic. Este recomandat ca doza zilnică să fie divizată în 2 – 3 prize.

Edeme din ciroza hepatică

Furosemida este utilizată ca tratament suplimentar celui cu antagoniști ai aldosteronului, în cazul în care doar efectul acestora nu este suficient.

Pentru a evita complicațiile cum sunt hipotensiunea arterială ortostatică, dezechilibrele electrolitice și acido-bazice, doza trebuie ajustată cu atenție astfel încât pierderea inițială de lichid să fie graduală. La adulți, aceasta corespunde unei doze care determină o scădere cu aproximativ 0,5 kg pe zi a greutății corporale.

Doza inițială recomandată este cuprinsă între 20 mg – 80 mg pe zi, administrată oral. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic, după cum este necesar. Doza zilnică poate fi administrată în una sau mai multe prize.

Edeme asociate insuficienței renale cronice

Efectul natriuretic al furosemidei depinde de mai mulți factori, inclusiv de severitatea insuficienței renale și echilibrul sodic; în consecință, efectul unei doze nu poate fi anticipat cu acuratețe. La pacienții cu insuficiență renală cronică, doza trebuie ajustată cu atenție astfel încât pierderea inițială de lichid să fie graduală. La adulți, aceasta corespunde unei doze care determină o scădere cu aproximativ 2 kg pe zi a greutății corporale (aproximativ 280 mmoli Na⁺).

Doza inițială recomandată este cuprinsă între 40 mg – 80 mg pe zi, administrată oral. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic, după cum este necesar. Doza se poate crește cu 80 mg furosemidă pe zi, până la obținerea răspunsului optim. Doza zilnică totală poate fi administrată în una sau două prize.

La pacienții care efectuează dializă, doza de întreținere uzuală, pentru administrare orală, este de 250 mg - 1500 mg pe zi.

În insuficiența renală sunt necesare uneori doze mai mari: 500 – 1000 mg furosemidă pe zi.

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).

Edeme din sindromul nefrotic

Doza inițială recomandată este de 40 mg – 80 mg pe zi, administrată oral. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic, după cum este necesar. Doza zilnică totală poate fi administrată în una sau mai multe prize (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială

Doza uzuală de întreținere recomandată este de 20 mg furosemidă pe zi, administrată dimineața.

În cazul unui răspuns insuficient, doza zilnică poate fi crescută la 40 mg furosemidă sau furosemida poate fi asociată cu un alt antihipertensiv. În cazul hipertensiunii arteriale asociată cu insuficiență renală cronică, pot fi necesare doze mai mari.

Copii și adolescenți

Doza trebuie scăzută în funcție de greutatea corporală. La copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani, doza uzuală recomandată este de 1–2 mg furosemidă/kg și zi. În cazul unui răspuns terapeutic insuficient, doza poate fi crescută cu 1-2 mg/kg, dar nu mai devreme de 6-8 ore de la administrarea precedentă. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 40 mg.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele se înghit întregi, cu o cantitate suficientă de apă, pe nemâncate.

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.
Hipovolemie sau deshidratare.
Insuficiență renală cu anurie.
Hipokaliemie severă (<3 mEq/l) (vezi pct. 4.8).
Hiponatremie severă (<130 mEq/l).
Encefalopatie hepatică (inclusiv stări pre-comatoase sau comatoase asociate).
Alăptare (vezi pct. 4.6).
Copii cu vârsta sub 6 ani.
Intoxicația cu digitalice.

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.

În tratamentul cu furosemidă, în special dacă se administrează doze mari, este necesar încă din primele zile și apoi periodic, monitorizarea electroliților plasmatici (natremie, kaliemie), monitorizarea uremiei, creatininemiei și a debitului urinar. Trebuie asigurat fluxul urinar. Furosemida poate determina depleție de sodiu și de potasiu, cu posibile consecințe 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.

Trebuie evitat pe cât posibil tratamentul prelungit, cu doze mari sau însoțit de o dietă strictă, 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 acestora impune întreruperea imediată a tratamentului.

Supravegherea kaliemiei se impune la vârstnici și la pacienții care urmează tratament asociat cu alte medicamente: digitalice, diuretice tiazidice, antiaritmice chinidinice, corticosteroizi sau laxative stimulante. La acești pacienți, precum 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.

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 ușor concentrația plasmatică a acidului uric; furosemida favorizează declanșarea atacurilor de gută.

Administrare concomitentă cu risperidonă

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

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cloralhidrat: administrarea intravenoasă de furosemidă, în decurs de 24 de ore de la utilizarea de cloralhidrat, poate duce la hiperemie facială, transpirație, agitație, greață, creșterea tensiunii arteriale și tahicardie. În consecință, nu este recomandată utilizarea concomitentă de furosemidă și cloralhidrat.

Antihipertensive

Asocierea cu alte medicamente antihipertensive poate conduce la accentuarea efectului hipotensiv. 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. Se recomandă oprirea administrării de furosemidă cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu IECA sau ARA-II.

De asemenea, asocierea cu alfa-blocanți postsinaptici (de exemplu prazosin) induce o creștere a riscului de hipotensiune arterială de primă doză.

Antipsihotice

Hipokaliemia indusă de furosemidă poate crește riscul de cardiotoxicitate. Este de evitat asocierea cu pimozidă, amisulpridă sau sertindol, din cauza creșterii riscului de aritmii ventriculare. Asocierea cu fenotiazinele poate crește riscul de hipotensiune arterială.

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți vârstnici cu demență, a fost observată o creștere a mortalității în cazul pacienților tratați concomitent cu furosemidă și risperidonă (vezi pct. 4.4). Este necesară precauție la asocierea celor două medicamente, iar decizia de a o folosi trebuie luată numai după o evaluare riguroasă a potențialelor riscuri și beneficii.

Antiaritmice

Din cauza hipokaliemiei indusă de utilizarea furosemidei, crește riscul de cardiotoxicitate la asocierea acestora cu medicamente antiaritmice (inclusiv amiodaronă, sotalol, disopiramidă, flecainidă).

Furosemida poate antagoniza efectul lidocainei, tocainidei și mexiletinei.

Glicozide cardiotonice

Hipokaliemia și celelalte tulburări electrolitice (inclusiv hipomagneziemia) induse de furosemidă cresc riscul de cardiotoxicitate în cazul asocierii.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Anumite tulburări electrolitice (de exemplu hipokaliemia, hipomagneziemia) induse de furosemidă cresc riscul de toxicitate a asocierii cu unele medicamente care determină sindrom de interval QT prelungit.

Vasodilatatoare

Efect hipotensiv accentuat la asocierea cu timoxamină sau hidralazină.

Alte diuretice

Creșterea marcată a diurezei când furosemida este co-administrată cu metolazonă.

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

În cazul asocierii cu alte diuretice, trebuie anticipată o scădere mai pronunțată a tensiunii arteriale.

Tetraciclina

Asocierea poate mări riscul de creștere a uremiei.

Inhibitorii de renină

Aliskirenul reduce concentrația plasmatică a furosemidei.

Nitrați

Efect hipotensiv aditiv.

Litiu

Furosemida scade excreția litiului și crește concentrația plasmatică a acestuia, ceea ce determină creșterea riscului de toxicitate a litiului, inclusiv creșterea riscului de cardiotoxicitate și neurotoxicitate. În consecință, nu este recomandată această asociere în condițiile în care nu este posibilă monitorizarea concentrației plasmatice a litiului.

Agenți chelatori

Sucralfatul poate scădea absorbția intestinală a furosemidei și diminua efectul acesteia. Între administrarea celor două medicamente trebuie respectat un interval de minimum 2 ore.

Levotiroxină

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 a hormonilor tiroidieni. Trebuie monitorizate valorile hormonilor tiroidieni.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Administrarea concomitentă cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv cu acid acetilsalicilic, poate diminua efectul furosemidei. Asocierea are un risc crescut de nefrotoxicitate, cu apariția insuficienței renale acute (mai ales în condițiile preexistenței hipovolemiei sau deshidratării). Indometacinul și ketorolacul pot antagoniza efectul furosemidei.

Salicilați

Furosemida poate potența efectul salicilaților și accentua toxicitatea acestora. Pot crește toxicitatea furosemidei.

Antibiotice

Asocierea cu aminoglicozide, polimixine, vancomicină și cu alte medicamente ototoxice poate potența efectul ototoxic. Deoarece acesta poate duce la leziuni ireversibile, asocierea va fi recomandată numai dacă este absolut necesară. Asocierea cu cefaloridină sau aminoglicozide crește riscul de nefrotoxicitate. Furosemida poate scădea concentrația plasmatică a vancomicinei post-intervenție chirurgicală cardiacă. Asocierea cu trimetoprim crește riscul de hiponatriemie.

La pacienții tratați cu furosemidă și anumite cefalosporine administrate în doze mari, se poate instala insuficiență renală.

Antivirale

Ritonavirul, saquinavirul și nelfinavirul pot crește concentrația plasmatică a diureticelor.

Antidepresive

Asocierea cu inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) crește efectul hipotensiv. Riscul de hipotensiune ortostatică în asociere cu antidepresivele tricyclice. Asocierea cu reboxetină crește riscul de hipokaliemie.

Antidiabetice

Furosemida reduce efectul hipoglicemiant.

Antiepileptice

Asocierea cu carbamazepină crește riscul de hiponatriemie. Fenitoina scade efectul diuretic al furosemidei.

Antihistaminice

Co-administrarea produce hipokaliemie cu risc crescut de cardiotoxicitate.

Antifungice

Co-administrarea cu amfotericină crește riscul de hipokaliemie și nefrotoxicitate.

Anxiolitice și hipnotice

Asocierea are efect hipotensiv aditiv. Triclofosul poate disloca hormonii tiroidieni de la nivelul situsurilor de legare.

Stimulante ale sistemului nervos central (SNC)

Scăderea potasemiei crește riscul de aritmii ventriculare.

Corticosteroizi

Antagonizează efectul diuretic (retenție de sodiu) și cresc riscul de hipokaliemie.

Citotoxice

Asocierea cu sărurile de platină crește riscul de ototoxicitate și nefrotoxicitate. În plus, nefortoxicitatea cisplatinei poate fi accentuată în cazul în care furosemida nu este administrată în doze mici (de exemplu 40 mg la pacienți cu funcție renală normală) și cu balanță hidrică pozitivă atunci când este utilizată pentru a efectua diureză forțată în timpul tratamentului cu cisplatină.

Metotrexatul reduce efectul furosemidei, iar furosemida poate reduce clearance-ul renal al metotrexatului.

Dopaminergice

Levodopa accentuează efectul hipotensiv.

Imunomodulatoare

Aldesleukina asociată cu furosemida accentuează efectul hipotensiv.

Ciclosporina și tacrolimusul asociate cu furosemida cresc riscul de hiperkaliemie.

Asocierea dintre furosemidă și ciclosporină crește riscul de artrită gutoasă secundară hiperuricemiei provocată de furosemidă și afectării excreției renale de urat de către ciclosporină.

Miorelaxante

Tizanidina și baclofen pot genera efect hipotensiv aditiv. Efectul miorelaxantelor curarizante este accentuat de furosemidă.

Estrogeni

Efectul diuretic al furosemidei este antagonizat.

Progestogeni

Risc crescut de hipokaliemie.

Prostaglandine

Alprostadil – crește efectul hipotensiv.

Simpatomimetice

Beta-2 simpatomimeticele în doze mari cresc riscul de hipokaliemie. Efectul de creștere a tensiunii arteriale al simpatomimeticelelor (cum sunt epinefrina, norepinefrina) poate fi diminuat.

Teofilina

Efect hipotensiv accentuat. Pot crește efectele teofilinei.

Probenecid

Probenecidul ca și alte medicamente care se elimină în proporție semnificativă pe cale renală, asemănător furosemidei, poate scădea efectul furosemidei. Și invers, furosemida poate reduce clearance-ul renal al probenecidului. În cazul tratamentului cu doze mari (în special al ambelor medicamente), poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice și a riscului de reacții adverse determinate de furosemidă sau de medicamentul administrat concomitent.

Anestezice

Pot crește efectul hipotensiv al furosemidei. Efectul curarizantelor poate fi accentuat de furosemidă.

Warfarină și clofibrat

Competiționează cu furosemida la legarea de albumina serică, acest fenomen devenind semnificativ în cazul pacienților cu hipoalbuminemie, cum este cazul celor cu sindrom nefrotic.

Aminoglutetimidă

Utilizarea concomitentă crește riscul de hipoalbuminemie.

Alcool

Crește efectul hipotensor.

Laxative

Abuzul de laxative crește riscul de hipopotasemie.

Carbenoxolonă

Administrarea concomitentă cu carbenoxolonă poate crește riscul de hipokaliemie.

Preparate pe bază de plante din *Glycyrrhiza glabra*

Preparate pe bază de plante din *Glycyrrhiza glabra* administrate în doze mari pot crește riscul de hipokaliemie.

Pot crește efectele toxice renale ale **medicamentelor nefrotoxice**, în cazul administrării concomitente cu furosemidă.

Substanțe de contrast radiologic

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Furosemida traversează bariera feto-placentară. Studiile non-clinice nu au evidențiat niciun efect teratogen. În clinică nu există suficiente date pentru a evalua eventualele efecte malformative sau fetotoxice ale furosemidei administrate 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 lactatăă. 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 tubulo-interstițială.
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 lichenoidale.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții anafilactice severe sau anafilactoidale (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, atunci când furosemida este administrată la nou-născuți în primele săptămâni de viață.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: febră.

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

București 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 obișnuite, odată ajunsă în lumenul tubular, acționează în principal la nivelul epiteliului 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 eliminarea 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

Furosemida administrată oral se absoarbe rapid din tubul digestiv, în proporție convenabilă. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99%.

Distribuția se face în lichidul extracelular.

Timpul de înjumătățire plasmatică crește la pacienții cu insuficiență hepatică și renală. La nou-născut este prelungit, probabil datorită clearance-ului renal și hepatic scăzut.

Eliminarea se face rapid, în principal pe cale renală, dar și biliar/fecal. Furosemida nu este dializabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Toxicitate acută

Studiile efectuate cu furosemidă administrată oral sau intravenos la diferite 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

Amestec lactoză monohidrat cu amidon de porumb*
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină tip 101
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu
Povidonă K30.

*conține: 85 părți lactoză monohidrat și 15 părți amidon de porumb.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

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 un flacon din PEÎD cu 20 comprimate, închis cu dop și compensator din PEJD.
Cutie cu un blister din PVC/Al cu 25 de comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, Sector 3, 032266 București, România
Tel.: + 40 21 317 31 36
Fax: + 40 21 317 31 34

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8646/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

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>.