

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Furosemid Gemax Pharma 40 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține furosemid 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză 105 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametru de (aprox.) 8 mm, marcate cu „F 40” pe o parte („F” și „40” separate de o linie mediană) și netede pe cealaltă parte.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul edemelor de etiologie cardiacă.

Tratamentul edemelor de etiologie hepatică.

Tratamentul edemelor de etiologie renală (în cazul sindromului nefrotic, este esențial tratamentul afecțiunii principale).

Hipertensiune arterială.

Furosemid Gemax Pharma este indicat la adulți, adolescenți și copii.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Trebuie utilizată întotdeauna cea mai mică doză eficace.

La adulți, doza zilnică maximă recomandată de furosemid este de 1.500 mg în cazul administrării pe cale orală. Administrarea dozei maxime depinde de răspunsul individual al fiecărui pacient.

##### Adulți

##### **Edeme de etiologie cardiacă**

Doza orală recomandată inițial este de 20 mg până la 80 mg pe zi. Această doză poate fi ajustată după cum este necesar, în funcție de răspunsul terapeutic obținut. Este recomandat ca doza zilnică să fie administrată în 2-3 prize.

#### **Edeme de etiologie hepatică**

Furosemidul este utilizat pentru a completa tratamentul cu antagoniști ai aldosteronului, în cazul în care tratamentul cu aceștia a dus la rezultate insuficiente. Pentru a evita complicațiile, cum ar fi hipotensiunea ortostatică, dezechilibrele electrolitice sau acido-bazice, doza trebuie ajustată cu atenție, astfel încât pierderea de lichide inițială să se realizeze gradual. La adulți, aceasta corespunde unei doze care determină scăderea greutatei corporale cu aproximativ 0,5 kg pe zi.

Doza orală recomandată inițial este cuprinsă între 20 mg și 80 mg pe zi. Această doză poate fi ajustată după cum este necesar, în funcție de răspunsul terapeutic. Doza zilnică poate fi administrată în una sau mai multe prize.

#### **Edeme de etiologie renală**

Efectul natriuretic al furosemidului depinde de o serie de factori, inclusiv de severitatea insuficienței renale și de balanța sodică; în consecință, efectul unei doze nu poate fi prevăzut cu precizie. La pacienții cu insuficiență renală cronică, doza trebuie ajustată cu atenție astfel încât drenajul edemului să se realizeze gradual. La adulți, aceasta corespunde unei doze care poate determina o scădere a greutatei corporale de aproximativ 2 kg pe zi (aproximativ 280 mmol Na<sup>+</sup>).

Doza orală recomandată inițial este cuprinsă între 40 mg și 80 mg pe zi. Această doză poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic, după cum este necesar. Doza zilnică totală poate fi administrată în una sau două prize. La pacienții care efectuează dializă, doza de întreținere uzuală pentru administrarea pe cale orală este cuprinsă între 250 mg și 1.500 mg pe zi.

Edem asociat cu sindromul nefrotic

Doza recomandată inițial este cuprinsă între 40 mg și 80 mg pe zi. Această doză poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic, după cum este necesar. Doza zilnică totală poate fi administrată în una sau mai multe prize.

#### **Hipertensiune arterială**

Doza de întreținere uzuală este cuprinsă între 20 mg și 40 mg pe zi. În cazul hipertensiunii arteriale asociată cu insuficiență renală cronică, poate fi necesară o doză mai mare.

Furosemidul poate fi utilizat singur sau în combinație cu alți agenți antihipertensivi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

La copii, doza trebuie redusă în funcție de greutatea corporală, doză recomandată fiind de 2 mg/kg până la maximum 6 mg/kg greutate corporală, fără a depăși 40 mg pe zi.

##### *Vârstnici*

Doza orală inițială este de 20 mg/zi, care se va crește treptat până la obținerea rezultatului dorit.

#### Mod de administrare

Comprimatele se înghit întregi, cu o cantitate suficientă de lichid, pe stomacul gol.

Durata tratamentului depinde de indicația terapeutică și trebuie stabilită de către doctor în mod individual, pentru fiecare pacient în parte.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Pacienții alergici la sulfonamide (de exemplu, antibiotice sulfonamidice sau derivați de sulfoniluree) pot prezenta sensibilitate încrucișată la furosemid
- Hipovolemie sau deshidratare
- Insuficiență renală cu anurie, care nu răspunde la tratamentul cu furosemid
- Hipokalemie severă (vezi pct 4.8)
- Hiponatremie severă
- Stare comatoasă sau pre-comatoasă asociată cu encefalopatie hepatică
- Alăptare.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trebuie asigurată evacuarea urinară. La pacienții cu obstrucția parțială a fluxului urinar (de exemplu, pacienții cu tulburări de micțiune, hiperplazie de prostată sau stricturi uretrale), creșterea producției de urină poate declanșa sau agrava simptomatologia. Prin urmare, acești pacienți necesită o monitorizare atentă, mai ales la începutul tratamentului.

Tratamentul cu Furosemid Gemax Pharma necesită supraveghere medicală regulată, și în mod special, este nevoie de o monitorizare atentă în cazul:

- pacienților cu hipotensiune arterială,
- pacienților care prezintă un risc deosebit de scădere marcată a tensiunii arteriale, de exemplu, pacienții cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau carotidiene,
- pacienților cu diabet zaharat manifest sau latent,
- pacienților cu gută,
- pacienților cu hipoproteinemie, de exemplu, cea asociată sindromului nefrotic (efectul furosemidului poate fi redus, iar ototoxicitatea sa, crescută). Se recomandă ajustarea cu prudență a dozelor,
- pacienților cu sindrom hepato-renal, de exemplu, cu insuficiență renală funcțională asociată cu afecțiuni hepatice severe,
- prematuri (risc de a dezvolta nefrocalcinoză/nefrolitiază; funcția renală trebuie monitorizată și trebuie efectuată ultrasonografie renală).

La pacienții tratați cu furosemid poate apărea hipotensiune arterială simptomatică manifestată prin amețeli, lipotimie sau pierderea conștienței, mai ales la pacienții vârstnici cărora li se administrează alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială și la pacienții cu alte afecțiuni medicale însoțite de risc de apariție a hipotensiunii arteriale.

În timpul tratamentului cu furosemid, la majoritatea pacienților este recomandată monitorizarea periodică a natremiei și kaliemiei, precum și a creatininemiei; în special, este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu risc crescut de a dezvolta dezechilibre electrolitice sau în cazul pierderilor semnificative de lichide (de exemplu, din cauza vărsăturilor, diareei sau transpirației abundente). Hipovolemia sau deshidratarea, precum și tulburările semnificative ale echilibrului acido-bazic și electrolitic, trebuie corectate. Acest lucru poate impune întreruperea tratamentului cu furosemid.

Utilizare concomitentă cu risperidonă

În studiile clinice controlate placebo efectuate cu risperidonă administrată la pacienți vârstnici care sufereau de demență s-a observat o incidență crescută a mortalității în grupul pacienților tratați concomitent cu furosemid și risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 ani, interval de vârstă 75-97 ani), comparativ cu pacienții tratați cu risperidonă în monoterapie (3,1%; vârsta medie 84 ani, interval de vârstă 70-96 ani) sau cu furosemid în monoterapie (4,1%; vârsta medie 80 ani, interval de vârstă 67-90 ani). Utilizarea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice utilizate în doze mici) nu a fost asociată cu constatări similare.

Nu a fost identificat un mecanism fiziopatologic care să explice acest fenomen și nu s-au observat tipare consecvente care să explice cauza decesului. Cu toate acestea, înainte de a lua decizia de a utiliza acest medicament, se recomandă precauție și trebuie evaluate riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale tratamentului concomitent cu alte diuretice potente. Nu a existat o incidență crescută a

mortalității la pacienții tratați cu alte diuretice concomitent cu risperidonă. Indiferent de tratament, deshidratarea a reprezentat un factor de risc general pentru mortalitate și, prin urmare, trebuie evitată la pacienții cu demență (vezi pct. 4.3).

Există posibilitatea exacerării sau activării lupusului eritematos sistemic.

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Asocieri nerecomandate:

##### Cloralhidrat

În cazuri izolate, administrarea intravenoasă de furosemid în decurs de 24 ore de la administrarea cloralhidratului poate duce la hiperemie facială, agitație, greață, creșterea tensiunii arteriale și tahicardie. În consecință, nu este recomandată utilizarea concomitentă a furosemidului și a cloralhidratului.

##### Antibiotice aminoglicozidice și alte medicamente ototoxice

Furosemidul poate potența efectul ototoxic al antibioticelor aminoglicozidice, cum ar fi kanamicina, gentamicina și tobramicina sau al altor medicamente ototoxice. Deoarece pot apărea leziuni ireversibile, aceste medicamente trebuie administrate concomitent cu furosemid numai dacă există motive clinice întemeiate care să justifice asocierea.

Asocieri care necesită precauții:

##### Cisplatină

Există riscul de ototoxicitate în cazul administrării concomitente a cisplatinei și a furosemidului. În plus, la utilizarea furosemidului pentru obținerea unei diureze forțate pe durata tratamentului cu cisplatină, nefrotoxicitatea cisplatinei poate fi crescută dacă furosemidul nu se administrează în doze mici (de exemplu, 40 mg la pacienții cu funcție renală normală), iar echilibrul hidric nu este pozitiv.

##### Sucralfat

Administrarea orală a furosemidului și a sucralfatului nu trebuie să se realizeze la un interval mai mic sau egal cu 2 ore deoarece sucralfatul scade absorbția intestinală a furosemidului, reducându-i astfel efectul.

##### Litiu

Furosemidul scade excreția sărurilor de litiu, ceea ce poate cauza creșterea concentrației plasmatiche de litiu, determinând un risc crescut de toxicitate a litiului, inclusiv un risc crescut de cardiotoxicitate și neurotoxicitate. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatiche a litiului la pacienții cărora li se administrează această combinație.

##### Inhibitori ECA/Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

La pacienții tratați cu diuretice poate să apară hipotensiune arterială marcantă și deteriorarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală, în special atunci când sunt administrate concomitent pentru prima dată sau sunt administrate pentru prima dată doze crescute de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ECA) sau de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii temporare a administrării de furosemid sau, cel

puțin, reducerea dozei acestuia cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului sau creșterii dozei de inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.

#### Risperidonă

Înainte de a lua decizia de a utiliza acest medicament, trebuie evaluate riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale tratamentului concomitent cu furosemid sau alte diuretice potente. Vezi pct 4.4 privitor la creșterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență tratați concomitent cu furosemid și risperidonă (vezi pct.4.4).

#### Levotiroxină

Dozele mari de furosemid pot inhiba legarea hormonilor tiroidieni de proteinele transportoare și pot duce astfel la o creștere inițială tranzitorie a hormonilor tiroidieni liberi, urmată de o scădere globală a valorilor totale ale hormonilor tiroidieni. Trebuie monitorizat nivelul hormonilor tiroidieni.

Asocieri de avut în vedere:

#### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Administrarea concomitentă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic, poate diminua efectul furosemidului. La pacienții deshidratați sau hipovolemici, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene pot determina apariția insuficienței renale acute. Furosemidul poate crește toxicitatea salicilaților.

#### Fenitoină

Poate să apară o reducere a efectului furosemidului după administrarea concomitentă a fenitoinii.

#### Corticosteroizi/carbenoxolonă/laxative/lemn dulce

Utilizarea corticosteroizilor, carbenoxolonei sau a lemnului dulce în cantități crescute, precum și utilizarea îndelungată a laxativelor poate crește riscul de apariție a hipokaliemiei.

#### Glicozide cardiotonice și medicamente care induc prelungirea intervalului QT

Unele tulburări electrolitice (ca de exemplu, hipokaliemia, hipomagneziemia) pot crește toxicitatea unor medicamente (cum ar fi digitalicele și medicamente care induc prelungirea intervalului QT).

#### Antihipertensive

În cazul în care medicamente antihipertensive, diuretice sau alte medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale sunt administrate concomitent cu furosemid, trebuie anticipată o scădere mai pronunțată a tensiunii arteriale.

#### Probenecid/metotrexat

Probenecidul, metotrexatul și alte medicamente care, asemenea furosemidului, suferă o secreție tubulară renală semnificativă, pot reduce efectul furosemidului. Invers, furosemidul poate reduce eliminarea renală a acestor medicamente. În cazul tratamentului cu doze mari (în special dacă, atât furosemidul, cât și alte medicamente sunt administrate în doze mari), acest lucru poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a riscului de apariție a reacțiilor adverse asociate furosemidului sau medicației concomitente.

#### Medicamente antidiabetice/simpatomimetice/teofilină

Efectul medicamentelor antidiabetice și al simpatomimeticele care cresc tensiunea arterială (cum ar fi epinefrina, norepinefrina) poate fi redus. Efectele miorelaxantelor sau al teofilinei pot fi crescute.

#### Medicamente nefrotoxice

Efectul nociv asupra rinichilor al medicamentelor nefrotoxice poate fi crescut.

#### Cefalosporine

La pacienții tratați concomitent cu furosemid și anumite cefalosporine în doze mari poate să apară

insuficiența renală funcțională.

#### Ciclosporina A

Utilizarea concomitentă a ciclosporinei A și a furosemidului este asociată cu un risc crescut de artrită gutoasă secundară hiperuricemiei induse de furosemid și secundară excreției renale insuficiente de urați asociate ciclosporinei A.

#### Substanțe de contrast pentru examenul radiologic

Pacienții cu risc de nefropatie la administrarea radiologică a substanțelor de contrast, tratați cu furosemid au prezentat o incidență mai mare a deteriorării funcției renale după administrarea de substanțe de contrast pentru examenul radiologic, comparativ cu pacienții cu risc crescut cărora li s-a efectuat numai hidratare intravenoasă înaintea administrării substanțelor de contrast.

#### Alimente

Modul în care furosemidul este sau nu influențat de ingestia de alimente și gradul acestei interacțiuni pare să depindă de forma farmaceutică folosită. Se recomandă ca formulările orale să fie administrate pe stomacul gol.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Furosemidul traversează bariera placentară. În timpul sarcinii, furosemidul trebuie să fie utilizat numai în cazurile în care este absolut necesar. Tratamentul cu furosemid în timpul sarcinii necesită monitorizarea dezvoltării fetale.

#### Alăptarea

În timpul alăptării, trebuie avut în vedere faptul că furosemidul se excretă în laptele matern, și astfel poate inhiba secreția lactată. De aceea, tratamentul cu furosemid în cazul femeilor care alăptează este contraindicat (vezi pct 4.3), iar femeile nu trebuie să alăpteze dacă sunt în tratament cu furosemid.

#### Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul furosemidului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect al tratamentului cu furosemid asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Anumite reacții adverse (de exemplu, scăderea pronunțată și nedorită a tensiunii arteriale) pot afecta capacitatea pacientului de a se concentra și reacționa și, prin urmare, prezintă un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu, atunci sunt conduse vehicule sau sunt folosite utilaje).

### **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).

Frecvențele derivă din datele din literatură referitoare la studiile în care furosemidul a fost utilizat la un total de 1.387 pacienți, în orice doză și pentru orice indicație. În cazul în care categoria frecvenței pentru aceeași reacție adversă a fost diferită, a fost selectată categoria de frecvență cea mai mare.

#### Tulburări hematologice și limfatice

*Frecvente:* hemoconcentrație  
*Mai puțin frecvente:* trombocitopenie

*Rare:* eozinofilie, leucopenie  
*Foarte rare:* anemie hemolitică, anemie aplastică, agranulocitoză

#### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* reacții anafilactoide și anafilactice severe precum șocul anafilactic  
*Frecvență necunoscută:* exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

#### Tulburări metabolice și de nutriție (vezi pct. 4.4)

*Foarte frecvente:* dezechilibre electrolitice (inclusiv simptomatice), deshidratare și hipovolemie (în special la pacienții vârstnici), creșterea creatininemiei, creșterea trigliceridelor serice  
*Frecvente:* hiponatremie, hipocloremie, hipokalemie, valori crescute ale colesterolului seric, valori crescute ale acidului uric în sânge și precipitarea atacurilor de gută, volum urinar crescut  
*Mai puțin frecvente:* modificarea toleranței la glucoză, diabetul zaharat latent poate deveni manifest (vezi pct. 4.4)  
*Frecvență necunoscută:* hipocalcemie, hipomagneziemie, valori crescute al ureei serice, alcaloză metabolică, sindrom Pseudo-Bartter (în contextul utilizării abuzive și/sau utilizării pe termen lung a furosemidului)

#### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* encefalopatie hepatică la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3)  
*Rare:* parestezie  
*Frecvență necunoscută:* amețeală, lipotimie și pierderea cunoștinței (cazuri de hipotensiune simptomatică sau alte cauze), cefalee

#### Afecțiuni acustice și vestibulare

*Mai puțin frecvente:* tulburări de auz (majoritatea reversibile), în special la pacienții cu insuficiență renală sau hipoproteinemie (de exemplu, în sindromul nefrotic)  
*Rare:* surditate (uneori ireversibilă), tinitus

#### Afecțiuni vasculare

*Rare:* vasculită  
*Frecvență necunoscută:* tromboză

#### Tulburări gastrointestinale

*Mai puțin frecvente:* greață  
*Rare:* vărsături, diaree  
*Foarte rare:* pancreatită acută

#### Tulburări hepatobiliare

*Foarte rare:* coleastă, valori crescute al transaminazelor

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente:* prurit, urticarie, erupție cutanată, leziuni buloase, eritem polimorf, pemfigoid, dermatită exfoliativă, purpură, reacții de fotosensibilitate  
*Frecvență necunoscută:* sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții sau modificări de tip lichenoid

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

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

### Tulburări renale și ale căilor urinare

*Rare:* nefrită tubulo-interstițială

*Frecvență necunoscută:* valori crescute ale sodiului și clorului în urină, retenție urinară (la pacienții cu evacuare parțială a urinei (vezi pct. 4.4)), nefrocalcinoză și / sau nefrolitiază la prematuri (vezi pct. 4.4), insuficiență renală (vezi pct. 4.5)

### Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

*Frecvență necunoscută:* risc crescut de persistență a canalului arterial la prematuri tratați cu furosemid în primele săptămâni de viață

### Afecțiuni 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

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Tabloul clinic al supradozajului acut sau cronic depinde de gradul depleției hidro-electrolitice (de exemplu, hipovolemie, deshidratare, hemoconcentrare, aritmie cardiacă, 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.

### Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific pentru furosemid. Dacă ingestia tocmai a avut loc, pot fi luate măsuri pentru a limita o absorbție sistemică mai extinsă a substanței active, măsuri cum ar fi lavajul gastric sau alte măsuri destinate să reducă absorbția (de exemplu, administrarea de cărbune activ).

Dezechilibrele hidro-electrolitice relevante din punct de vedere clinic trebuie corectate. Împreună cu prevenția și tratamentul complicațiilor grave rezultate ca urmare a acestor dezechilibre și a altor efecte asupra organismului, această acțiune corectivă poate necesita monitorizare medicală intensivă, generală și specifică, precum și măsuri terapeutice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Diuretice cu efect puternic (de ansă), sulfonamide

Cod ATC: C03CA01

### Mecanism de acțiune

Furosemid Gemax Pharma este un diuretic de ansă potent, cu debut al acțiunii relativ rapid și a cărui substanță activă este furosemidul. Din punct de vedere farmacologic, furosemidul inhibă sistemul de co-transport (reabsorbția) al electroliților Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> și 2 Cl<sup>-</sup> localizat la nivelul membranei celulare luminale a porțiunii ascendente a ansei Henle: prin urmare, eficacitatea acțiunii saluretice a furosemidului depinde de pătrunderea medicamentului în lumenul tubular printr-un mecanism de



transport anionic. Acțiunea diuretică rezultă din inhibarea reabsorbției clorurii de sodiu la nivelul acestui segment al ansei Henle. Prin urmare, fracția de sodiu excretată poate reprezenta 35% din filtrarea glomerulară a sodiului. Efectele secundare ale excreției crescute de sodiu constau în excreție urinară crescută și secreție distală crescută de potasiu la nivelul tubului contort distal. Excreția ionilor de calciu și magneziu este de asemenea crescută.

Furosemidul întrerupe mecanismul de feed-back tubulo-glomerular din macula densa, ducând astfel la nediminuarea activității salivare. Furosemidul determină stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în funcție de doză.

În cazul insuficienței cardiace, furosemidul determină o scădere acută a presarcinii cardiace (prin creșterea capacității vaselor de sânge). Acest efect vascular precoce pare să fi mediat de către prostaglandine și presupune o funcție renală corespunzătoare, activarea sistemului renină-angiotensină și o sinteză neafectată a prostaglandinelor. În plus, datorită efectului său natriuretic, furosemidul scade reactivitatea vasculară la catecolamine, care este crescută la pacienții hipertensivi.

Eficacitatea antihipertensivă a furosemidului este atribuită excreției crescute de sodiu, volumului redus de sânge și răspunsului musculaturii netede de la nivel vascular la stimulul vasoconstrictor.

#### Efecte farmacodinamice

Efectul diuretic al furosemidului se instalează în decurs de 15 minute de la administrarea intravenoasă a unei doze și în decurs de o oră după administrarea unei doze pe cale orală.

O creștere doză-dependentă a diurezei și natriurezei a fost demonstrată la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat furosemid (doze între 10 mg și 100 mg). Durata acțiunii la subiecții sănătoși după administrarea intravenoasă a unei doze de 20 mg de furosemid este de aproximativ 3 ore și cuprinsă între 3 și 6 ore în cazul administrării pe cale orale a unei doze de 40 mg de furosemid.

La pacienții bolnavi, relația dintre concentrațiile tubulare de furosemid (liber) în formă nelegată (estimată cu ajutorul ratei de excreție în urină a furosemidului) și efectul natriuretic se reprezintă grafic printr-o curbă sigmoidă, cu o rată minimă efectivă de excreție a furosemidului de aproximativ 10 micrograme pe minut. În consecință, o perfuzie continuă cu furosemid este mai eficace decât injectarea repetată în bolus. În plus, peste o anumită doză administrată în bolus, efectul medicamentului nu crește semnificativ. Efectul furosemidului este redus în cazul scăderii secreției tubulare sau în cazul legării intratubulare a medicamentului de albumină.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Furosemidul se absoarbe rapid din tubul digestiv, iar  $t_{max}$  este între 1 și 1,5 ore. Absorbția medicamentului indică o largă intra și intervariabilitate.

La voluntarii sănătoși, biodisponibilitatea furosemidului este de aproximativ 50% până la 70% pentru comprimate. În cazul persoanelor bolnave, biodisponibilitatea medicamentului este influențată de mai mulți factori, incluzând comorbiditățile, putând suferi o reducere de ordinul a 30% (de exemplu, în cazul sindromului nefrotic).

Absorbția furosemidului poate fi influențată de ingestia de alimente și impactul generat de această interacțiune pare să depindă de forma farmaceutică administrată.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al furosemidului este cuprins între 0,1 și 1,2 litri per kg corp. Volumul de distribuție poate fi mai mare, în funcție de tipul comorbidităților.

Legarea de proteinele plasmatică (în mare parte, de albumină) este mai mare de 98%.

#### Biotransformare și eliminare

Furosemidul este eliminat în mare parte sub formă neconjugată, în principal prin secreție la nivelul tubului proximal. Metabolitul glucuronic al furosemidului reprezintă între 10% până la 20% din substanțele care se regăsesc în urină. Doza rămasă nemetabolizată este excretată în fecale, probabil după secreția biliară.

Furosemidul se excretă în laptele matern. Furosemidul traversează bariera placentară și este transferată lent către făt. Furosemidul atinge concentrații egale la mamă și la făt/nou-născut.

#### Categorii speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

În cazul insuficienței renale, eliminarea furosemidului se realizează mai lent, iar timpul de înjumătățire este prelungit, timpul de înjumătățire terminal putând ajunge la 24 ore în cazul pacienților cu insuficiență renală severă.

În cazul sindromului nefrotic, concentrația scăzută de proteine plasmatică determină concentrații mai mari a formei neconjugate de furosemid (liberă). Pe de altă parte, eficacitatea furosemidului este redusă la acești pacienți din cauza legării de albumina intratubulară și a scăderii secreției tubulare.

Furosemidul este slab dializat la pacienții care efectuează hemodializă, dializă peritoneală sau dializă peritoneală ambulatorie continuă.

##### *Insuficiență hepatică*

În cazul insuficienței hepatice, timpul de înjumătățire al furosemidului crește cu 30% până la 90%, în principal datorită volumului de distribuție ridicat. În plus, la această categorie de pacienți, există o largă variabilitate a parametrilor farmacocinetici.

##### *Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială severă, vârstnici*

Eliminarea furosemidului este mai lentă din cauza funcției renale scăzute la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială severă și la vârstnici.

##### *Prematuri și nou-născuți*

În funcție de gradul de maturitate al rinichilor, eliminarea furosemidului poate fi mai lentă. De asemenea, metabolizarea medicamentului este redusă în cazul copiilor cu capacitate de glucuronidare insuficientă. Timpul de înjumătățire terminal este mai mic de 12 ore la copiii cu vârsta de post-concepție mai mare de 33 săptămâni. La copiii cu vârsta de 2 luni sau mai mult, clearance-ul terminal este același cu cel al adulților.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate acută

Studiile efectuate cu furosemid administrat oral și intravenos la diferite specii de rozătoare și câine au evidențiat o toxicitate acută scăzută.

DL<sub>50</sub> după administrarea pe cale orală este cuprinsă între 1.050 și 4.600 mg/kg corp la șoarece și șobolan și de 243 mg/kg corp la cobai.

La câine, DL<sub>50</sub> după administrare orală este de aproximativ 2.000 mg/kg corp, iar după administrarea intravenoasă DL<sub>50</sub> este mai mare de 400 mg/kg corp.

#### Toxicitate cronică

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

#### Ototoxicitate

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

### Carcinogenicitate

Furosemidul, în doză de aproximativ 200 mg/kg corp (14.000 ppm) pe zi a fost administrat la șobolan și femelele de șoarece, pe o perioadă de 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.

De asemenea, este puțin probabil ca această incidență a tumorilor să fie relevantă pentru tratamentul la om. De fapt, nu există dovezi ale creșterii incidenței adenocarcinomului mamar la om, după utilizarea furosemidului. Nu este posibilă clasificarea furosemidului în ceea ce privește carcinogenicitatea la om pe baza studiilor epidemiologice.

Într-un studiu de carcinogenicitate, furosemidul a fost administrat la șobolan în doză zilnică de 15 și 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 anormale, creștere care nu s-a observat la grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg. Aceste incidente au fost considerate rare.

Testul de carcinogeneză de la nivelul vezicii urinare, indusă de nitrozamină, la șobolan nu a evidențiat date care să sugereze că furosemidul este un promotor al carcinogenezei.

### Mutagenitate

La testele efectuate *in vitro* pe celule bacteriene și de mamifer au fost obținute atât rezultate pozitive, cât și negative. Cu toate acestea, inducerea mutațiilor genetice și cromozomiale a fost observată numai atunci când furosemidul a atins concentrații citotoxice.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Furosemidul nu a avut un impact negativ asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan la doze zilnice de 90 mg/kg corp, și nici la masculii și femelele de șoarece la doze zilnice de 200 mg/kg corp, în ambele cazuri furosemidul fiind administrat oral.

Nu au fost evidențiate efecte embriotoxice sau teratogene la numeroase specii de mamifer, inclusiv șoarece, șobolan, pisică, iepure și câine după tratamentul cu furosemid.

Întârzierea dezvoltării renale - reducerea numărului de glomeruli diferențiați - a fost descrisă la puii de șobolan tratați cu 75 mg per kg corp de furosemid, în timpul perioadei cuprinse între zilele 7-11 și 14-18 de sarcină.

Furosemidul traversează bariera placentară, atingând concentrația plasmatică a mamei în procent de 100% la nivelulul cordonului ombilical. Până în prezent, nu a fost observate malformații la om care să fie asociate cu expunerea la furosemid. Totuși, nu există suficientă experiență pentru a permite o evaluare concludentă asupra posibilelor efecte nocive asupra embrionului/fătului. Producția de urină a fătului poate fi stimulată intrauterin.

Au existat cazuri de urolitiază și nefrocalcinoză la prematuri după tratamentul cu furosemid.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectele furosemidului la copii, atunci când este luat împreună cu laptele matern.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC-PVDC/Al în cutii.

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 și 100 comprimate  
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.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gemax Pharma s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13808/2021/01-10

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024