

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FUROSEMID ARENA 40 mg, comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține furosemidă 40 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 26,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate plate, de culoare albă sau aproape albă, cu gust slab amar, fără miros, cu margini intacte, cu diametrul de 7 mm.

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.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele și modul de administrare trebuie adaptate în funcție de gravitatea afecțiunii.

Adulți

Edeme din insuficiență cardiacă, ciroză hepatică sau afecțiuni renale

Doza zilnică inițială recomandată este de 20 – 80 mg furosemidă, administrată în priză unică. Doza poate fi crescută treptat, la intervale de 6 - 8 ore până la obținerea răspunsului optim. Doza unică maximă recomandată depinde de tipul și gravitatea afecțiunii. Astfel: 80 mg furosemidă în cazul cirozei cu funcție renală normală, 240 mg furosemidă pentru sindrom nefrotic, 80 – 160 mg pentru

insuficiență cardiacă congestivă. După obținerea răspunsului optim, doza zilnică eficace va fi administrată în 1 - 3 prize, aceasta depinzând de doza unică la care s-a obținut un răspuns optim.

Hipertensiune arterială

Doza zilnică inițială recomandată este de 20 mg furosemidă, 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.

Insuficiența renală

Doza inițială recomandată este de 80 mg furosemidă pe zi. Doza se poate crește cu 80 mg furosemidă pe zi, până la obținerea răspunsului optim.

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

Copii

La copiii cu vârsta peste 6 ani, doza uzuală recomandată este de 1 – 2 mg furosemidă/kg și zi. În cazul unui răspuns trapeutic insuficient doza poate fi crescută cu 1-2 mg/kg, dar nu mai devreme de 6-8 ore de la administrarea precedentă. Nu se recomandă doze mai mari de 6 mg/kg și zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la furosemidă, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienți.

Obstacol al căilor urinare cu oligurie.

Hipovolemie.

Deshidratare.

Insuficiență renală cu anurie.

Encefalopatie hepatică.

Alăptare.

Copii cu vârsta sub 6 ani.

Intoxicația cu digitalice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În tratamentul cu furosemidă, în special când 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. Furosemida poate determina depleție de sodiu și de potasiu, cu posibile consecințe grave.

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 cirofici, administrarea de furosemidă trebuie făcută cu prudență, monitorizând strict natremia, kaliemia și funcțiile renale, pentru a evita apariția encefalopatiei hepatice. Apariția manifestărilor acesteia 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 denutriție, 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).

La pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu diabet zaharat latent, tratați cu furosemidă trebuie controlate periodic glicemia și glicozuria.

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

La vârstnici, furosemida se administrează cu prudență deoarece aceștia sunt sensibili la efectele diuretice și hipotensive ale furosemidei. Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de apariție a colapsului sau a tromboemboliei și, datorită vârstei au funcțiile renale modificate, ceea ce impune ajustarea dozei.

Sportivii trebuie atenționați că furosemida poate induce o reacție pozitivă a testelor la controlul antidoping.

Datorită conținutului de lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (sindrom 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

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

Asocieri nerecomandate

- *litium* - crește concentrația plasmatică și toxicitatea litiului. Se recomandă controlul litemiei și ajustarea dozelor.
- *sultopridă* – risc crescut de tulburări ventriculare de ritm, în special torsada vârfurilor (factor favorizant, hipokaliemia). Se recomandă supraveghere clinică, biologică și electrocardiografică.

Asocieri care necesită precauții

- *antiinflamatoare nesteroidiene:* scad efectul diuretic și antihipertensiv al furosemidei și pot provoca insuficiență renală acută la bolnavii deshidratați și la vârstnici, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare prin inhibarea sintezei de prostaglandine la nivel juxtaglomerular. Se rehidratează pacientul și se controlează funcțiile renale la începutul tratamentului.
- *antibiotice aminoglicozidice:* crește riscul ototoxic și nefrototoxic al acestora. Dacă asocierea este necesară, se recomandă supravegherea hidratării, a funcțiilor renale, cohleovestibulare și, eventual, a concentrației plasmatică a aminoglicozidei.
- *medicamente hipokaliemiante:* amfotericină B (administrată pe cale intravenoasă), gluco- și mineralocorticoizi, tetracosactidă, laxative stimulante: risc major de hipokaliemie prin efect aditiv. În cazul asocierii, se recomandă supravegherea și corectarea kaliemiei.
- *baclofen:* potențarea efectului antihipertensiv. În cazul acestei asocieri se recomandă supravegherea tensiunii arteriale și ajustarea dozelor.
- *carbamazepină:* risc de hiponatremie simptomatică. Asocierea se va efectua numai sub supraveghere medicală strictă. Se recomandă folosirea unui diuretic dintr-o altă clasă, dacă acest lucru este posibil.
- *digitalice:* hipokaliemia favorizează efectele toxice ale digitalicului. Se recomandă controlul și corectarea kaliemiei și, eventual, monitorizarea electrocardiografelei.
- *diuretice care economisesc potasiul (amilorid, triamteren, spironolactină):* asociere utilă pentru mulți pacienți, nu exclude hipokaliemia sau, în particular, hiperkaliemia la cei cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală. Se recomandă supravegherea kaliemiei, a electrocardiografelei și reconsiderarea tratamentului.
- *inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei:* risc de hipotensiune arterială marcată și/sau de insuficiență renală acută la bolnavii cu hiponatremie preexistentă. Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, când un tratament diuretic prealabil poate provoca hiponatremie, se pot lua următoarele măsuri:
 - fie se va întrerupe administrarea diureticului cu 3 zile înaintea administrării inhibitorului enzimei de conversie. Dacă este necesar, se va reintroduce ulterior diureticul hipokaliemiant;
 - fie se va administra inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei începând cu doze mici care vor fi crescute treptat.

În insuficiența cardiacă congestivă se administrează la început o doză foarte mică de inhibitor, eventual după scăderea dozei de diuretic hipokaliemiant asociat.

În oricare situație, se supraveghează valoarea creatininemiei în primele săptămâni de tratament cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei.

- *medicamente care favorizează apariția torsadei vârfurilor:* antiaritmice din clasa I (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă) și din clasa a-III-a (amiodaronă, sotalol); anumite neuroleptice: fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină, tioridazină, trifluperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol); alte medicamente (astemizol, bepridil, cisapridă, eritromicină, spiramicină, halofantrină, pentamidină, vincamină):

- risc major de tulburări de ritm ventricular, în special torsada vârfurilor (hipokaliemia fiind un factor favorizant). Se recomandă corectarea hipokaliemiei înainte de începerea administrării și supravegherea echilibrului electrolitic și a electrocardiografelei.
- *metformină*: acidoza lactică poate fi declanșată de o eventuală insuficiență renală funcțională datorată diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Metformina nu va fi utilizată decât în cazul în care creatininemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femeie.
 - *fenitoină*: diminuarea efectului diuretic până la 50%. Se recomandă, eventual, folosirea de doze mai mari de diuretic.
 - *substanțe de contrast iodate*: în cazul deshidratării produse de diuretice există riscul declanșării insuficienței renale acute. Se va rehidrata pacientul înaintea administrării substanței de contrast iodate.

Asocieri de avut în vedere

- *amifostină*: potențarea efectului hipotensor.
- *anumite alfa-blocante (alfluzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin)*: potențarea efectului hipotensor. Risc crescut de hipotensiune ortostatică.
- *ciclosporină*: risc de creștere a creatininemiei fără modificarea concentrației plasmatice de ciclosporină, chiar în absența depleției de sodiu și apă.
- *corticosteroizi*: reducerea efectului antihipertensiv datorită retenției hidrosaline.
- *neuroleptice, antidepressive triciclice*: accentuarea efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune ortostatică, prin efect aditiv.
- *antiacide gastrice (fosfat de aluminiu)*: scad absorbția digestivă a furosemidei (se vor administra la interval de 2 ore).

Alte interacțiuni

- *curarizante și miorelaxante*: furosemida le potențează efectele.
- *cefaloridină*: crește riscul nefrototoxic.
- *cisplatină*: crește riscul ototoxic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Furosemida traversează bariera fetoplacentară. Studiile non-clinice nu au evidențiat nici un efect teratogen. În clinică nu există suficiente date pentru a evalua eventualele efecte malformative sau fetotoxice ale furosemidei administrate în timpul sarcinii.

În general, administrarea furosemidei la femeia gravidă trebuie evitată. Poate fi prescrisă numai în cazul edemelor patologice din timpul sarcinii și numai dacă beneficiul terapeutic matern justifică riscul potențial pentru făt.

Furosemida se excretă în laptele matern. 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

Datorită reacțiilor adverse, furosemida poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul prelungit însoțit de o dietă hiposodată strictă poate determina dezechilibru hidroelectrolitic și acido-bazic, manifestat prin: deshidratare, hiperazotemie, hiponatremie, hipokaliemie, hipovolemie cu hipotensiune ortostatică.

În prezența insuficienței hepatice furosemida poate determina encefalopatie hepatică.

Dozele mari de furosemidă sau administrarea la pacienții cu ciroză, denutriți, cu diaree cronică sau cu insuficiență cardiacă pot determina hipokaliemie cu sau fără alcaloză metabolică și cu posibilitatea apariției unor tulburări de ritm grave, mai ales ventriculare.

Uneori, după un tratament intens și de scurtă durată, s-a raportat o creștere a glicemiei (prin scăderea toleranței la glucide). Rareori, furosemida poate agrava diabetul zaharat.

Uneori, este posibilă o creștere discretă a uricemiei la pacienții cu predispoziție, dar furosemida determină foarte rar criză de gută.

Furosemida poate determina, mai ales la vârstnici, tromboembolie și scăderea marcată a tensiunii arteriale până la colaps.

Rar, s-au raportat hipercolesterolemie și tulburări digestive.

S-au raportat cazuri rare de pancreatită, nefrită interstițială, erupții alergice cutanate, leucopenie, trombocitopenie, dureri lombare.

O reacție adversă rară, dar foarte severă, este surditatea tranzitorie sau definitivă. Riscul crește când furosemida este administrată în doze mari, la pacienți cu insuficiență renală.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj apar hipovolemie prin deshidratare, cu tulburări electrolitice și scăderea severă a tensiunii arteriale. Se internează de urgență și se instituie imediat un tratament care să compenseze pierderile.

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, având o disponibilitate medie cuprinsă între 43 - 73 %. Concentrația plasmatică maximă de $1,7 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$ se obține după $1,4 \pm 0,8$ ore de la administrarea unei doze de 40 mg. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 96 - 99%.

Distribuția se face în lichidul extracelular, într-un volum de 0,09 – 0,17 l/kg.

Clearance-ul renal este de 1,5 - 3 ml/min/kg, iar timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 0,5 – 2 ore. Se metabolizează puțin la nivel hepatic. Timpul de înjumătățire plasmatică este crescut la bolnavii cu insuficiență renală, iar proporția de legare de proteinele plasmatică scade. Timpul de înjumătățire plasmatică este crescut de asemenea, în insuficiență cardiacă și la cirofici.

Eliminarea furosemidei se face rapid, în principal pe cale renală (50 - 80 %), în majoritate nemodificată, iar aproximativ $\frac{1}{4}$ din doza administrată se elimină prin scaun.

Furosemida nu este dializabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb, lactoză monohidrat, povidonă K 30, talc, stearat de magneziu

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 2 blistere din PVC / Al a câte 10 comprimate

Cutie cu 100 blistere din PVC / Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București

România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

80/2007/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare, Iunie-2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Autorizare, Aprilie-2007