

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile  
Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Una fiala contiene:

*Principio attivo:* Furosemide 20 mg

*Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione*

Un flaconcino contiene:

*Principio attivo:* Furosemide 250 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

*Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Trattamento di tutte le forme di edemi di genesi cardiaca; ascite in seguito a cirrosi epatica, ostruzione meccanica od insufficienza cardiaca; edemi di origine renale (nella sindrome nefrosica anche in combinazione con ACTH o corticosteroidi).

Trattamento degli edemi periferici.

Trattamento dell'ipertensione di grado leggero o medio.

*Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione*

L'impiego di Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione è indicata esclusivamente nei pazienti con:

- filtrazione glomerulare molto compromessa (F.G. < 0,33 ml/s = 20 ml/min.);
- insufficienza renale acuta (oligoanuria), ad esempio nella fase postoperatoria nei processi settici;
- insufficienza renale cronica nello stadio predialitico e dialitico con ritenzione di liquidi, in particolare nell'edema
- polmonare cronico;
- sindrome nefrosica con funzionalità renale fortemente limitata, ad esempio nella glomerulonefrite cronica e nel lupus eritematoso; sindrome di Kimmelstiel-Wilson. Nella sindrome nefrosica la terapia con corticosteroidi ha importanza predominante. Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione è comunque indicata in caso di insufficiente controllo dell'edema, nei pazienti refrattari alla terapia corticosteroidea o nei casi in cui quest'ultima è controindicata;
- insufficienza renale cronica senza ritenzione di liquidi. In questi pazienti è possibile il tentativo terapeutico con Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione; se la diuresi rimane insufficiente (meno di 2,5 l/die) si
- deve considerare l'inserimento del paziente nel programma di dialisi;
- stato di shock; prima di iniziare la terapia saluretica si devono risolvere con misure adeguate l'ipovolemia e l'ipotensione. Anche le gravi alterazioni degli elettroliti sierici e dell'equilibrio acido-base devono essere previamente corrette.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

***Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile***

In presenza di disturbi dell'assorbimento intestinale o quando è richiesta la rapida rimozione del liquido edemigeno è indicato l'impiego parenterale di Furosemide S.A.L.F. alla dose di 20 mg (1 fiala) 1-2 volte al giorno, a seconda della necessità.

*Somministrazione*

Iniezione/infusione endovenosa: la somministrazione deve avvenire lentamente, senza superare la velocità di 4 mg/minuto. Nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (creatinina nel siero >5 mg/dl) si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 2,5 mg/minuto.

Iniezione intramuscolo: la somministrazione per via intramuscolare deve essere limitata a casi eccezionali, quando cioè non sia possibile la somministrazione del medicinale né per via endovenosa, né per via orale. Si sottolinea che l'iniezione intramuscolare non è adatta per il trattamento di situazioni acute, ad esempio edema polmonare.

#### *Insufficienza renale*

Aggiustamento del dosaggio è necessario quando la velocità di filtrazione glomerulare diventa inferiore a 10 ml/min.

#### *Insufficienza epatica*

Aggiustamento del dosaggio può essere necessario nei pazienti con la cirrosi epatica e in quelli con l'insufficienza renale e epatica concomitante. La risposta alla furosemide risulta diminuita nei pazienti con cirrosi epatica.

### **Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione**

Se la dose test di 40-80 mg di furosemide, somministrata per infusione endovenosa lenta (2-5 minuti circa), non determina un significativo incremento della diuresi entro 30 minuti, può essere iniziata la somministrazione per infusione con *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione*.

*Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* non deve essere impiegato per somministrazione endovenosa in bolo, ma soltanto per infusione venosa lenta mediante pompe per il controllo del volume o della velocità di infusione, in modo da ridurre il rischio di sovradosaggio accidentale.

La velocità dell'infusione deve sempre essere regolata in modo che non siano somministrati più di 4 mg di furosemide al minuto; tenendo conto di tale velocità di infusione, la durata dell'infusione di 275 ml (ottenuti dopo la diluizione del flaconcino - vedi dopo) è di circa 1 ora. Se il paziente risponde a questa dose, si deve rilevare un aumento della diuresi già durante l'infusione. Dal punto di vista terapeutico si cercherà di ottenere un aumento della diuresi di almeno 40-50 ml/ora.

Nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (creatinina nel siero >5 mg/dl) si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 2,5 mg/minuto.

Se non si ottiene soddisfacente aumento della diuresi con la prima dose di *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione*, un'ora dopo la fine della prima infusione se ne praticherà una seconda con 2 flaconcini di *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* (corrispondenti a 500 mg), diluendone il contenuto con appropriata soluzione per infusione (vedi dopo) ed adeguando il volume dell'infusione allo stato di idratazione del paziente. La durata dell'infusione verrà sempre regolata dalla possibilità di infondere al massimo 4 mg/minuto di principio attivo.

Nel caso in cui anche con questa dose la diuresi non fosse quella desiderata, un'ora dopo il termine della seconda infusione se ne potrà effettuare una terza con 4 flaconcini di *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* (corrispondenti a 1000 mg). Per il volume totale della soluzione di infusione, nonché per la velocità di somministrazione, valgono le direttive indicate in precedenza. Se anche con questa dose non si ottiene effetto diuretico soddisfacente, si dovrà considerare la possibilità di passare alla dialisi.

Nei pazienti ipervolemici è preferibile, qualora la dose test di 40-80 mg i.v. sia risultata inefficace, somministrare *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* senza diluirla od aggiungerla al volume di soluzione per infusione compatibile con lo stato di idratazione del paziente onde evitare iperidratazione. L'infusione diretta del contenuto del flaconcino può essere effettuata solo se è garantita la velocità di somministrazione non superiore a 4 mg di furosemide/minuto (= 0,4 ml/min.).

Il contenuto di 1 flaconcino di *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* deve essere diluito in 250 ml di una soluzione isotonica neutra od alcalina (Ringer lattato, glucosio soluzione). Il pH della soluzione per infusione pronta per l'uso non deve essere inferiore a 7, perché in soluzione acida la furosemide può precipitare. La soluzione di furosemide non deve essere infusa insieme ad altri farmaci (vedere par. 6.2).

Le soluzioni diluite devono essere utilizzate immediatamente dopo la preparazione.

### **4.3. Controindicazioni**

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. I pazienti con allergia ai sulfamidici (ad es. antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide;
- ipovolemia o disidratazione;
- insufficienza renale anurica che non risponde alla furosemide;
- ipokaliemia;
- iponatriemia;
- precoma o coma, associati ad encefalopatia epatica;
- iperdosaggio da digitale;
- primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Agenzia Italiana del Farmaco

#### Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

Oltre alle controindicazioni riportate per *Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile*, *Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* è controindicata anche nei seguenti casi:

- nei pazienti con grave ipotensione;
- gravidanza, accertata o presunta; allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

È necessario assicurare il libero deflusso urinario. L'aumentata produzione di urina può provocare od aggravare i disturbi nei pazienti con ostruzione delle vie urinarie (ad esempio in pazienti con svuotamento vescicale alterato, iperplasia prostatica o stenosi dell'uretra). Pertanto, questi pazienti richiedono un monitoraggio particolarmente attento, specialmente durante le fasi iniziali del trattamento.

Come per tutti i diuretici si consiglia di iniziare il trattamento della cirrosi epatica con ascite in ambiente ospedaliero, in modo da poter intervenire adeguatamente nel caso si manifesti nel corso della diuresi tendenza al coma epatico.

Il trattamento con *Furosemide S.A.L.F.* necessita di regolari controlli medici. In particolare, è necessario un attento monitoraggio nei seguenti casi:

- pazienti con ipotensione,
- pazienti particolarmente a rischio in seguito ad una eccessiva caduta della pressione arteriosa, ad es. pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello,
- pazienti con diabete mellito latente o manifesto,
- pazienti con gotta,
- pazienti con sindrome epatorenale, ad es. con insufficienza renale funzionale associata a grave epatopatia,
- pazienti con ipoproteinemia, ad es. associata a sindrome nefrosica (l'azione della furosemide può risultarne indebolita e la sua ototossicità potenziata). È richiesta particolare cautela nella determinazione del dosaggio,
- neonati prematuri (per il possibile sviluppo di nefrocalinosi/nefrolitiasi); è necessario effettuare ecografia renale e monitoraggio della funzione renale.

In genere, nel corso di una terapia con furosemide si raccomanda il regolare monitoraggio di sodiemia, potassiemia e creatininemia; in particolare, un rigoroso controllo è richiesto per i pazienti ad elevato rischio di squilibrio elettrolitico o quando si verifica una ulteriore significativa eliminazione di liquidi (ad es. a seguito di vomito, diarrea od intensa sudorazione). Sebbene l'impiego di *Furosemide S.A.L.F.* porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria adeguata correzione farmacologica.

In particolare, stati predisponenti a carenza potassica quali cirrosi epatica, diarrea cronica, uso protratto di lassativi, alimentazione povera di potassio, concomitante impiego di mineralcorticoidi richiedono gli opportuni controlli ed integrazioni.

Iповolemia, disidratazione e qualsiasi alterazione significativa del bilancio elettrolitico ed acido-basico devono essere corretti. Questo può richiedere una transitoria sospensione della somministrazione di furosemide.

È consigliabile effettuare anche regolari controlli della glicemia, della glicosuria e, dove necessario, del metabolismo dell'acido urico.

*Furosemide S.A.L.F.* non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensiva nell'iperteso; nelle gravi forme di ipertensione si raccomanda il trattamento in associazione a altri presidi.

*Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione* deve essere somministrata esclusivamente a pazienti con funzionalità renale fortemente limitata.

#### Uso concomitante con risperidone

In studi su risperidone, controllati con placebo, in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una incidenza più alta di mortalità in pazienti trattati con furosemide più risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97 anni) rispetto a pazienti trattati con risperidone da solo (3,1%; età media 80 anni, range 70-96 anni) o furosemide da sola (4,1%; età media 80 anni, range

67-90 anni). L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici a basso dosaggio) non è risultato associato ad una simile evenienza.

Non è stato identificato alcun meccanismo fisiopatologico per spiegare questo dato, e non è stato osservato alcun pattern correlabile alla causa di decesso. Tuttavia, prima di decidere l'uso di tale combinazione, deve essere usata cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici di questa combinazione o della co-somministrazione con altri potenti diuretici. Non vi è stato aumento dell'incidenza di mortalità in pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza con risperidone. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è risultata un fattore di rischio globale per la mortalità e pertanto deve essere evitata in pazienti anziani con demenza (vedere paragrafo 4.5).

#### Richiesta di particolare cautela e/o riduzione della dose

Nei pazienti trattati con furosemide, particolarmente negli anziani, nei pazienti in terapia con altri medicinali in grado di indurre ipotensione e nei pazienti affetti da altre patologie cliniche che comportano rischi di ipotensione, possono verificarsi casi di ipotensione sintomatica con conseguenti capogiri, svenimenti o perdita della coscienza.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti:** Il medicinale contiene sodio idrossido.

1 fiala di Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene circa 0,06 mmol (1,4 mg) di sodio.

1 flaconcino di Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione contiene circa 0,75 mmol (17,3 mg) di sodio; la dose massima giornaliera (7 flaconcini) contiene circa 5,25 mmol di sodio (121,1 mg).

Tenere in considerazione questi dati per la somministrazione a pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Associazioni non raccomandate

**Cloralio idrato.** In casi isolati la somministrazione endovenosa di furosemide entro 24 ore dall'assunzione di cloralio idrato può provocare arrossamento cutaneo, sudorazione improvvisa, agitazione, nausea, aumento della pressione arteriosa e tachicardia. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione contemporanea di furosemide e cloralio idrato.

**Antibiotici aminoglicosidici.** La furosemide può potenziare l'ototossicità degli antibiotici aminoglicosidici e di altri farmaci ototossici. Dato che questo può determinare l'insorgenza di danni irreversibili, i suddetti farmaci possono essere usati in associazione alla furosemide soltanto in caso di necessità cliniche evidenti.

##### Precauzioni per l'uso

**Cisplatino.** La contemporanea somministrazione di furosemide e cisplatino comporta il rischio di effetti ototossici. Inoltre, la nefrotossicità del cisplatino può risultare potenziata se la furosemide non viene somministrata a basse dosi (ad es. 40 mg a pazienti con funzionalità renale normale) ed in presenza di un bilancio idrico positivo, quando la furosemide viene impiegata per ottenere una diuresi forzata durante trattamento con cisplatino.

**Sali di litio.** La furosemide riduce l'eliminazione dei sali di litio e può causarne un aumento della concentrazione sierica, con conseguente aumento del rischio di tossicità di quest'ultimo compreso un aumentato rischio di effetti cardiotossici e neurotossici da litio. Pertanto, si raccomanda l'attento monitoraggio delle concentrazioni di litio nei pazienti ai quali venga somministrata tale associazione.

**ACE-inibitori/antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.** I pazienti in terapia diuretica possono presentare ipotensione grave e compromissione della funzionalità renale, compresi casi di insufficienza renale, particolarmente in concomitanza con la prima somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dei recettori dell'angiotensina II o la prima volta che se ne aumentano le dosi. Si deve prendere in considerazione l'opportunità di sospendere provvisoriamente la somministrazione di furosemide o, quanto meno, di ridurre la dose 3 giorni prima dell'inizio del trattamento con un ACE-inibitore o con un antagonista dei recettori dell'angiotensina II o prima di aumentarne le dosi.

**Risperidone.** Si deve prestare cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici della combinazione o co-trattamento con furosemide o con altri diuretici potenti, prima della decisione di utilizzare tale combinazione. Vedere paragrafo 4.4 per l'aumento di mortalità in pazienti anziani con demenza co-trattati con risperidone.

##### Da considerare con attenzione

**Antinfiammatori non steroidei.** La concomitante somministrazione di antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico, può ridurre l'effetto della furosemide. Nei pazienti con

disidratazione o con ipovolemia gli antinfiammatori non steroidei possono indurre insufficienza renale acuta. La furosemide può accentuare la tossicità dei salicilati.

**Fenitoina.** La riduzione dell'effetto della furosemide può presentarsi in caso di somministrazione concomitante di fenitoina.

Gli effetti dannosi dei **farmaci nefrotossici** possono essere aumentati.

La somministrazione di **corticosteroidi, carbenoxolone e dosi elevate di liquirizia**, nonché l'uso prolungato di **lassativi** può aumentare il rischio di ipopotassiemia.

Talune alterazioni elettrolitiche (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesiemia) possono incrementare la tossicità di alcuni farmaci (ad es. **farmaci contenenti digitale e farmaci che inducono la sindrome del QT lungo**).

In caso di concomitante somministrazione di furosemide e **farmaci antiipertensivi, diuretici o altri farmaci ad azione potenzialmente antiipertensiva**, ci si deve aspettare una più accentuata caduta pressoria.

**Probenecid, metotrexato** e altri farmaci che, come la furosemide, sono escreti prevalentemente per via renale, possono ridurre l'effetto della furosemide. Al contrario, la furosemide può ridurre l'eliminazione renale di queste sostanze. In caso di trattamento con alte dosi (sia di furosemide che di altri farmaci) può verificarsi un aumento delle concentrazioni sieriche dell'una e degli altri. Di conseguenza aumenta il rischio di eventi avversi dovuti alla furosemide od alle altre terapie concomitanti.

Gli effetti dei **farmaci antidiabetici e simpaticomimetici** (ad es. adrenalina, noradrenalina) possono essere diminuiti. Gli effetti dei **miorilassanti curaro-simili** o della **teofillina** possono essere aumentati.

Nei pazienti in terapia concomitante con furosemide e alte dosi di talune **cefalosporine** si può sviluppare compromissione della funzionalità renale.

L'utilizzo concomitante di **ciclosporina A** e furosemide è associata ad un aumentato rischio di artrite gottosa secondaria ad iperuricemia da furosemide e a riduzione dell'escrezione degli urati indotta da ciclosporina.

I pazienti ad elevato rischio di nefropatia da radiocontrasto trattati con furosemide hanno avuto una maggior incidenza di deterioramento della funzionalità renale in seguito alla somministrazione dei mezzi di contrasto, rispetto ai pazienti ad alto rischio che hanno ricevuto idratazione endovenosa solamente prima della somministrazione del mezzo di contrasto.

#### **4.6. Gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

La furosemide attraversa la barriera placentare.

##### Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile

Nel primo trimestre di gravidanza Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile non deve essere somministrata. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile può essere utilizzata, ma solo nei casi di impellente necessità clinica. Un trattamento durante gli ultimi due trimestri di gravidanza richiede il monitoraggio della crescita fetale.

##### Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 soluzione per infusione non deve essere somministrata nei casi di gravidanza presunta od accertata.

##### *Allattamento*

La furosemide passa nel latte materno e può inibire la lattazione, pertanto durante il trattamento con furosemide occorre interrompere l'allattamento al seno.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alcuni eventi avversi (ad es. una non prevista e grave diminuzione della pressione arteriosa) possono compromettere la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e, pertanto, rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità rivestono un'importanza particolare (ad es. guidare veicoli o usare macchinari).

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono riportati gli effetti indesiderati della furosemide.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata secondo la seguente convenzione:

Molto comune:  $\geq 1/10$ ; Comune:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ; Non comune:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ; Rara:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ; Molto rara:  $< 1/10.000$ ; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie cardiache</b>	non comuni	Aritmie cardiache
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	comuni	Emoconcentrazione
	non comuni	Trombocitopenia
	rari	Leucopenia, eosinofilia
	molto rari	Anemia aplastica, agranulocitosi, anemia emolitica
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	comuni	Encefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare
	non comuni	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale
	rari	Parestesie
	non nota	Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica)
<b>Patologie dell'occhio</b>	non comuni	Alterazioni visive
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	non comuni	Disturbi dell'udito solitamente transitori, specialmente in pazienti con insufficienza renale,ipoproteinemia (per es. nella sindrome nefrotica) e/o in caso di somministrazione endovenosa troppo rapida. Sordità (talvolta irreversibile)
	molto rari	Tinnito
<b>Patologie gastrointestinali</b>	non comuni	Secchezza delle fauci, nausea, disturbi della motilità intestinale
	non comuni	Vomito, diarrea
	molto rari	Pancreatite acuta
<b>Patologie renali e urinarie</b>	comuni	Poliuria
	rari	Nefrite interstiziale
	non nota	Aumento di sodio nell'urina, aumento di cloro nell'urina, ritenzione urinaria (in pazienti con ipertrofia prostatica, stenosi dell'uretra o difficoltà di svuotamento vescicale), efrocalcinosi/nefrolitiasi (in neonati pre-termine trattati con furosemide); insufficienza renale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	rari o molto rari	Orticaria, prurito, rash, porpora, dermatite bollosa, eritema multiforme, pemfigoide, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilità
	non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	molto comuni	Disturbi elettrolitici (compresi quelli sintomatici); disidratazione e ipovolemia specialmente in pazienti anziani, aumento della creatinina e dei trigliceridi nel sangue
	comuni	Iponatrinemia, ipocloremia, ipokaliemia, aumento del colesterolo, iperuricemia e gotta
	non comuni	Alterata tolleranza al glucosio. Manifestazione clinica di un diabete mellito latente

	non nota	Ipocalcemia, ipomagnesiemia, alcalosi metabolica, aumento di urea. Pseudo-sindrome di Bartter nel contesto di un abuso e/o di un uso a lungo termine di furosemide
<b>Patologie vascolari</b>	molto comuni (per infusione endovenosa)	Riduzione pressione arteriosa compresa ipotensione ortostatica
	rari	Vasculiti
	non nota	Ipovolemia, trombosi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	non comuni	Crampi muscolari, tetania, miastenia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	non comuni	Stanchezza
	rari	Febbre
	non nota	Reazioni di tipo locale
<b>Patologie epatobiliari</b>	molto rari	Colestasi intraepatica, aumento transaminasi epatiche
<b>Patologie congenite, familiari e genetiche</b>	non nota	Aumento del rischio di persistenza del dotto arterioso pervio quando la furosemide viene somministrata a neonati prematuri durante le prime settimane di vita
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	rari	Gravi reazioni anafilattiche o anafilattoidi (per es. con shock)



### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9. Sovradosaggio**

Il quadro clinico in seguito a sovradosaggio acuto o cronico dipende, in primo luogo, dall'entità e dalle conseguenze della perdita idroelettrolitica, ad es. ipovolemia, disidratazione, emoconcentrazione, aritmie cardiache (comprendendo blocco A-V e fibrillazione ventricolare). I sintomi di questi disturbi sono costituiti da ipotensione grave (fino allo shock), insufficienza renale acuta, trombosi, stati di delirio, paralisi flaccida, apatia e stato confusionale.

Non è noto alcun antidoto specifico per la furosemide. Se l'assunzione del farmaco ha appena avuto luogo, si può tentare di limitare l'assorbimento sistemico del principio attivo mediante provvedimenti come la lavanda gastrica o tali da ridurre l'assorbimento (ad es. carbone attivo). Devono essere corretti gli squilibri clinicamente rilevanti del bilancio idroelettrolitico.

Congiuntamente alla prevenzione ed al trattamento sia delle gravi complicanze derivanti da tali squilibri sia di altri effetti sull'organismo, l'azione correttiva può richiedere un monitoraggio intensivo delle condizioni cliniche, nonché adeguate misure terapeutiche.

Nel caso di pazienti con disturbi della minzione, come nel caso di ipertrofia prostatica o stato di incoscienza, è necessario provvedere al ripristino del libero deflusso urinario.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica maggiore. Codice ATC: C03CA01

La furosemide, saluretico di sintesi, determina aumento dell'eliminazione idrica e sodica persino nei casi in cui la filtrazione glomerulare è fortemente limitata.

L'effetto natriuretico è dose-dipendente e pertanto la furosemide permette di ottenere diuresi guidata; l'eliminazione urinaria di potassio è invece notevolmente limitata. Ne consegue che il rapporto sodio-potassio risulta estremamente favorevole.

L'effetto diuretico a seguito di somministrazione orale inizia entro la prima ora e perdura 4-6 ore; con la somministrazione endovenosa l'effetto si instaura entro pochi minuti e si protrae per circa 2 ore, mentre con quella intramuscolare l'effetto insorge pochi minuti più tardi, ma la durata d'azione è più prolungata.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La furosemide viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Il  $t_{max}$  per le compresse è di circa 1-1,5 ore, mentre per la soluzione orale è di 0,6 ore. L'assorbimento del farmaco dimostra una marcata variabilità inter- ed intra-individuale.

La biodisponibilità nel volontario sano è di circa 50-70% per le compresse e circa 80% per la soluzione orale. Nei pazienti, la biodisponibilità del farmaco è influenzata da vari fattori comprese le patologie sottostanti e può essere ridotta al 30% (ad es. nella sindrome nefrosica). Furosemide possiede un elevato legame alle proteine plasmatiche (più del 98%), principalmente all'albumina.

Furosemide viene eliminata principalmente in forma immodificata, attraverso secrezione nel tubulo prossimale. Dopo somministrazione endovenosa circa il 60-70% del farmaco viene eliminato attraverso questa via. Vi è un metabolita glucuronato per circa il 10-20% del totale escreto nelle urine. La quota rimanente viene escreta nelle feci, probabilmente in seguito a secrezione biliare.

L'emivita terminale della furosemide dopo somministrazione endovenosa è di circa 1-1,5 ore.

Furosemide viene escreta nel latte materno. Inoltre attraversa la barriera placentare e passa lentamente nel feto. Nel feto e nel neonato raggiunge le stesse concentrazioni ritrovate nella madre.

#### **Patologie renali**

L'eliminazione della furosemide risulta rallentata nei pazienti con insufficienza renale e l'emivita risulta prolungata fino a 24 ore nei pazienti con grave insufficienza renale.

Nella sindrome nefrosica le ridotte concentrazioni di proteine plasmatiche portano ad una più elevata concentrazione di furosemide libera (non legata). Dall'altro lato però l'efficacia della

furosemide risulta ridotta in questi pazienti per via del legame all'albumina intratubulare e della ridotta secrezione tubulare.

Furosemide è scarsamente dializzabile nei pazienti sottoposti ad emodialisi, dialisi peritoneale e CAPD.

#### *Insufficienza epatica*

Nei pazienti con insufficienza epatica l'emivita di furosemide risulta aumentata dal 30% al 90% principalmente per via di un maggiore volume di distribuzione. Inoltre in questi pazienti vi è un'ampia variazione in tutti i parametri farmacocinetici.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

#### *Tossicità acuta*

Studi condotti in varie specie di roditori e nel cane somministrando furosemide per via orale ed endovenosa hanno rivelato una bassa tossicità acuta. La DL50 di furosemide per via orale nel topo e nel ratto è compresa tra 1050 mg/kg e 4600 mg/kg peso corporeo, mentre nella cavia è di 243 mg/kg. Nel cane la DL50 è di circa 2000 mg/kg per via orale ed è superiore a 400 mg/kg peso corporeo per via e.v.

#### *Tossicità cronica*

Con la somministrazione di furosemide per 6 e 12 mesi nel ratto e nel cane si sono riscontrate alterazioni renali (compresa fibrosi focale, calcificazione) ai dosaggi più alti (da 10 a 20 volte la dose terapeutica nell'uomo).

#### *Ototossicità*

Furosemide può interferire con i meccanismi di trasporto nella stria vascolare dell'orecchio interno, con possibile risultato di disturbi uditivi che sono generalmente reversibili.

#### *Cancerogenesi*

Furosemide a dosaggi di circa 200 mg/kg/die peso corporeo (14.000 ppm) è stata somministrata con la dieta a topi e ratti femmine per un periodo di 2 anni. Nel topo, ma non nel ratto, è stata rilevata un'aumentata incidenza di adenocarcinomi mammari. Questa dose è notevolmente più alta della dose terapeutica somministrata all'essere umano. Inoltre queste neoplasie erano morfologicamente identiche ai tumori di natura spontanea osservati nel 2% - 8% dei controlli.

Pertanto appare poco probabile che l'incidenza di tumori sia rilevante nel trattamento dell'essere umano. Infatti non vi è alcuna evidenza di un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari in seguito all'utilizzo di furosemide. Sulla base di studi epidemiologici una classificazione per cancerogenesi di furosemide nell'uomo non appare possibile.

In uno studio sulla cancerogenesi nei ratti sono state somministrate dosi giornaliere di furosemide di 15 e 30 mg/kg peso corporeo. Nei ratti maschi alla dose di 15 mg/kg, ma non alla dose di 30 mg/kg, si è rilevato un aumento marginale dei tumori non comuni. Questi risultati sono considerati casuali.

Nel ratto, studi di cancerogenesi alla vescica indotta da nitrosoamine non hanno rivelato alcuna evidenza che furosemide possa agire da fattore di promozione.

#### *Mutagenesi*

In studi in vitro su cellule batteriche e di mammiferi, sono stati ottenuti risultati sia positivi sia negativi. Tuttavia è stata osservata induzione di mutazioni genetiche e cromosomiali solamente quando furosemide ha raggiunto concentrazioni citotossiche.

#### *Tossicologia riproduttiva*

Furosemide non ha compromesso la fertilità nel ratto femmina e maschio a dosi giornaliere di 90 mg/kg peso corporeo e nel topo maschio e femmina a dosi giornaliere di 200 mg/kg per via orale.

Non sono stati osservati effetti embriotossici o teratogeni rilevanti in varie specie di mammiferi compresi topi, ratti, gatti, conigli e cani in seguito a trattamento con furosemide. Un ritardo nella maturazione renale - riduzione del numero di glomeruli differenziati - è stato descritto nella prole di ratti trattati con dosi di 75 mg/kg di furosemide ai giorni 7-11 e 14-18 della gravidanza.

Furosemide attraversa la barriera placentare e nel cordone ombelicale raggiunge concentrazioni pari al 100% della concentrazione sierica nella madre. Ad oggi non sono state rilevate malformazioni nell'essere umano che possano essere collegate all'esposizione a furosemide.

Tuttavia, non è stata ottenuta esperienza sufficiente a permettere la formulazione di una valutazione definitiva sui possibili effetti dannosi a carico dell'embrione/feto. La produzione urinaria nel feto può essere stimolata in utero.

Nei neonati prematuri trattati con furosemide è stata osservata nefrolitiasi e nefrocalcinosi.

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sul lattante della furosemide ingerita con il latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti.**

Sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità.**

La furosemide, quale derivato dell'acido antranilico, è solubile in ambiente alcalino.

La soluzione ha pH circa 9 e non ha effetto tampone; a valori di pH inferiori a 7, il principio attivo precipita. Pertanto si deve tenere presente che Furosemide S.A.L.F. può essere miscelato con soluzioni alcaline o neutre o debolmente acide con modeste capacità tampone (Ringer lattato, glucosio soluzione).

Non possono essere miscelate con Furosemide S.A.L.F. le soluzioni acide, soprattutto quelle con elevata capacità tampone.

Furosemide S.A.L.F. non deve essere comunque associato ad altri farmaci nella stessa siringa.

### **6.3. Periodo di validità.**

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile

3 anni.

Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

2 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.**

Conservare nella confezione originale ben chiusa per riparare il medicinale dalla luce.

### **6.5. Natura e capacità del contenitore.**

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile

Fiala di vetro giallo tipo I da 2 ml.

Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

Flaconcino di vetro giallo tipo I da 25 ml con tappo in gomma e capsula di alluminio.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione deve essere limpida, incolore o quasi incolore e priva di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico - Via Marconi, 2 - Cenate Sotto (BG) - Tel. 035 - 940097

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile - 5 fiale 2 ml

A.I.C.

030671010

Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione - 5 flaconcini 25 ml

A.I.C.

030671046

## **9. DATA DELL'AUTORIZZAZIONE/ULTIMO RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.**

Furosemide S.A.L.F. 20 mg/2 ml soluzione iniettabile

Ultimo rinnovo: 05 Maggio 2008

Furosemide S.A.L.F. 250 mg/25 ml soluzione per infusione

Autorizzazione: Determinazione AIFA novembre 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.**