

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Furosemide Teva 500 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Furosemide

Ogni compressa contiene 500 mg di furosemide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 111,8 mg di lattosio monoidrato equivalenti a 106,2 mg di lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresse circolari, piatte, di 13 mm di diametro, di colore giallo chiaro, con bordi smussati e la scritta "FUS" impressa su un lato e delle linee di incisione in quarti sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi o quarti uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Furosemide Teva 500 mg compresse è destinato esclusivamente per l'uso in pazienti con filtrazione glomerulare gravemente ridotta (velocità di filtrazione glomerulare [VFG] < 20 ml/min.).

Furosemide Teva 500 mg compresse è indicato come diuretico nella gestione dell'oliguria nell'insufficienza renale cronica (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Somministrazione orale.

La dose deve essere regolata individualmente, prevalentemente in base alla risposta al trattamento. Va sempre usata la dose minima efficace.

#### Adulti

La dose iniziale è di 250 mg di furosemide (mezza compressa).

La dose deve essere regolata con attenzione nei pazienti con insufficienza renale cronica al fine di risolvere gradualmente l'edema: se non si ottiene una diuresi soddisfacente, la dose può essere aumentata con incrementi di 250 mg, ad intervalli di 4-6 ore, fino ad una dose massima di 2 compresse (1000 mg).

Devono essere monitorati lo stato di idratazione e gli elettroliti sierici del paziente e deve essere valutata periodicamente la risposta al trattamento.

La durata del trattamento dipende dalla natura e dalla gravità della malattia.

#### Popolazione pediatrica

La dose da 500 mg non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della scarsità di dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia del prodotto. Altre forme

farmaceutiche, o dosaggi, potrebbero essere maggiormente appropriati per la somministrazione a questa popolazione di pazienti.

#### Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda di eseguire una cauta titolazione fino a quando non si ottiene la risposta richiesta (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Anziani

Si raccomanda di eseguire una cauta titolazione fino a quando non si ottiene la risposta richiesta.

#### Modo di somministrazione

Somministrazione orale: la compressa va ingerita intera, senza masticarla, senza cibo e con una quantità adeguata di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Clearance renale normale e funzionalità renale ridotta con VFG > 20 ml/min., a causa del rischio di grave perdita di fluidi ed elettroliti in tali casi.
- Insufficienza renale con anuria.
- Come e precoma epatico.
- Ipotassiemia.
- Iponatremia.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Allattamento.
- Intossicazione da glicosidi cardiaci.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'effetto diuretico deve essere monitorato mediante sospensioni periodiche del farmaco.

Un monitoraggio particolarmente attento è richiesto nei pazienti con:

- ipotensione;
- diabete mellito manifesto o latente (la glicemia deve essere monitorata regolarmente);
- gotta (l'acido urico sierico deve essere monitorato regolarmente);
- ostruzione delle vie urinarie (ad es. ipertrofia prostatica, idronefrosi, stenosi uretrale);
- ipoproteinemia, ad es. nella sindrome nefrosica (la dose deve essere titolata con attenzione);
- cirrosi epatica e concomitante danno renale;
- pazienti particolarmente a rischio di un improvviso e inatteso calo di pressione, ad es. pazienti con disturbi cerebrovascolari o coronaropatia;
- neonati prematuri (rischio di nefrocalinosi/nefrolitiasi; la funzionalità renale deve essere monitorata e deve essere eseguita un'ecografia renale).

Nei bambini prematuri con sindrome da distress respiratorio, il trattamento diuretico con furosemide, nelle prime settimane di vita, può aumentare il rischio di dotto arterioso pervio.

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.

Furosemide deve essere somministrata nei pazienti con disturbi della minzione (ad es. ipertrofia prostatica) solo se si riesce a mantenere un flusso urinario non ostruito, dal momento che un improvviso flusso di urina potrebbe determinare anuria con sovradistensione vescicale.

Gli elettroliti sierici (specialmente potassio, sodio e calcio), il bicarbonato, la creatinina, l'urea, l'acido urico e la glicemia devono essere monitorati regolarmente durante la terapia a lungo termine con furosemide. Un monitoraggio particolarmente attento è necessario nei pazienti ad alto rischio di disturbi elettrolitici o in caso di perdita significativa di fluidi (ad es. a causa di ipercalcemia acuta, vomito, diarrea o sudorazione intensa). Il rischio di ipopotassiemia deve essere preso in considerazione soprattutto in presenza di cirrosi epatica, terapia concomitante con corticosteroidi o abuso di lassativi e dieta controllata. Furosemide può anche esacerbare l'alcalosi metabolica preesistente. Di conseguenza, devono essere corrette ipovolemia, disidratazione, disturbi elettrolitici e squilibri acido-base. Questo può richiedere l'interruzione temporanea del trattamento con furosemide.

La perdita di peso dovuta alla maggiore escrezione urinaria non deve superare 1 kg al giorno, indipendentemente dal livello di escrezione urinaria.

La dose deve essere regolata con cautela nei pazienti con sindrome nefrosica a causa del maggiore rischio di eventi avversi.

#### *Somministrazione concomitante di risperidone*

Negli studi controllati con placebo su pazienti anziani con demenza, è stata osservata una maggiore incidenza della mortalità negli individui trattati con furosemide e risperidone (7,3%, età media 89 anni, intervallo 75-97 anni) rispetto ai pazienti trattati con risperidone in monoterapia (3,1%, età media 84 anni, intervallo 70-96 anni) o con furosemide in monoterapia (4,1%, età media 80 anni, intervallo 67-90 anni). La somministrazione concomitante di risperidone e altri diuretici (principalmente tiazidici a basse dosi) non è stata associata a rilievi analoghi.

Da queste osservazioni non è emerso alcun meccanismo patofisiologico, o singolo schema causale, per i decessi. Di conseguenza, prima di iniziare il trattamento si deve prestare cautela e valutare i rischi e l'indicazione di questa combinazione o dell'associazione di altri potenti diuretici con risperidone. L'incidenza della mortalità non è aumentata nei pazienti trattati con altri diuretici in associazione con risperidone. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione era un fattore di rischio generale per la mortalità e, quindi, deve essere evitata nei pazienti anziani con demenza (vedere paragrafo 4.3).

Furosemide non è raccomandata per la diuresi preventiva nei pazienti ad alto rischio di nefropatia da radiocontrasto (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione di furosemide 500 mg può determinare risultati positivi negli esami anti-doping. Inoltre, l'uso di furosemide come sostanza dopante può mettere a rischio la salute.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

La somministrazione concomitante di furosemide e glucocorticoidi, carbenoxolone o lassativi può determinare una maggiore perdita di potassio, con il rischio di ipopotassiemia. A tale proposito, forti quantità di liquirizia esercitano la stessa funzione del carbenoxolone.

La somministrazione concomitante di carbamazepina può aumentare il rischio di iponatremia.

Gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad es. indometacina, acido acetilsalicilico) possono ridurre l'effetto di furosemide. I FANS possono condurre ad un'insufficienza renale acuta nei pazienti trattati con furosemide che sviluppano ipovolemia o disidratazione.

Probenecid, metotrexato ed altri agenti che subiscono, come furosemide, una significativa secrezione tubulare renale, possono ridurre l'effetto di furosemide. Furosemide può ridurre l'eliminazione renale di queste sostanze, il che può determinare maggiori livelli sierici ed un maggiore rischio di eventi avversi, specialmente nei pazienti che in terapia con alte dosi di furosemide o dell'agente associato.

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di fenitoina riduce l'effetto di furosemide.

Poiché il sucralfato riduce l'assorbimento intestinale di furosemide riducendone l'effetto, le due sostanze vanno somministrate ad almeno 2 ore di distanza.

Occorre tenere conto del fatto che la sensibilità miocardica ai glicosidi cardiaci può essere maggiore a causa dell'ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia indotta da furosemide. Il rischio di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta) può aumentare in combinazione con agenti associati alla sindrome del QT lungo (ad es. terfenadina, alcuni agenti antiaritmici di classe I e III) e in presenza di disturbi elettrolitici.

La tossicità dei salicilati a dosi elevate può aumentare durante il trattamento concomitante con furosemide.

Furosemide può aumentare gli effetti avversi degli agenti nefrotossici (ad es. antibiotici quali aminoglicosidi, cefalosporine, polimixine).

Il deterioramento della funzionalità renale può avvenire nei pazienti che assumono furosemide con dosi elevate di alcune cefalosporine.

L'ototossicità degli aminoglicosidi (ad es. kanamicina, gentamicina, tobramicina) e di altri agenti ototossici può aumentare in caso di utilizzo concomitante di furosemide. I disturbi uditivi che ne conseguono possono essere irreversibili. L'associazione di questi agenti deve quindi essere evitata.

La possibilità che insorgano disturbi uditivi deve essere presa in considerazione quando si co-somministrano cisplatino e furosemide. Se si considera necessaria la diuresi forzata con furosemide durante il trattamento con cisplatino, furosemide deve essere utilizzata soltanto a basse dosi (ad es. 40 mg in caso di funzionalità renale normale) e nei pazienti con equilibrio positivo dei fluidi. In caso contrario, la nefrotossicità del cisplatino può aumentare.

L'associazione di furosemide e litio determina una ridotta escrezione di litio e, di conseguenza, un aumento degli effetti cardiotossici e neurotossici di tale sostanza. I livelli di litio devono essere quindi monitorati con attenzione nei pazienti che richiedono tale trattamento associato.

È da prevedere un calo marcato della pressione durante la somministrazione concomitante di furosemide e altri antipertensivi, diuretici o agenti in grado di abbassare la pressione. In particolare, sono stati segnalati forti riduzioni della pressione, fino al punto di collasso, e peggioramento della funzionalità renale (in casi isolati, insufficienza renale acuta) quando sono stati somministrati per la prima volta, o per la prima volta a una dose maggiore, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB). Ove possibile, la terapia con furosemide deve essere quindi interrotta temporaneamente o, almeno, la dose deve essere ridotta per i 3 giorni precedenti all'inizio, o alla titolazione in aumento, del trattamento con ACE-inibitori o ARB.

Furosemide può aumentare l'effetto della teofillina e dei miorilassanti di tipo curarico.

Furosemide può ridurre l'effetto degli agenti antidiabetici e delle ammine pressorie (ad es. epinefrina, norepinefrina).

Si raccomanda cautela nei pazienti trattati con risperidone e prima dell'inizio della terapia devono essere valutati i rischi e l'indicazione della somministrazione concomitante di furosemide o altri potenti diuretici (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di ciclosporina A e furosemide è stata associata ad un maggiore rischio di gotta a causa dell'iperuricemia indotta da furosemide e dell'influenza della ciclosporina sull'escrezione renale di acido urico.

Il peggioramento della funzione renale è risultato più comune, dopo l'esame radiologico con contrasto, nei pazienti ad alto rischio di disturbi associati ai mezzi di contrasto, trattati con furosemide, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto soltanto l'idratazione endovenosa prima della procedura.

In casi isolati, sono stati osservati vampate di calore, sudorazione, irrequietezza, nausea, aumento della pressione e tachicardia nelle 24 ore successive alla somministrazione di cloralio idrato e furosemide per via endovenosa. L'uso concomitante di furosemide e cloralio idrato deve quindi essere evitato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

In gravidanza, furosemide deve essere utilizzato soltanto per brevi periodi se assolutamente necessario, poiché attraversa la placenta.

I diuretici non sono normalmente indicati per il trattamento dell'ipertensione e dell'edema nella gravidanza dal momento che riducono la perfusione placentare e, di conseguenza, la crescita intrauterina.

Nel caso in cui sia necessario somministrare furosemide per trattare l'insufficienza cardiaca, o renale, in gravidanza, i livelli elettrolitici, l'ematocrito e la crescita fetale devono essere attentamente monitorati. Con furosemide sono stati segnalati lo spiazzamento della bilirubina dal legame con l'albumina e il conseguente aumento del rischio di ittero nucleare nell'iperbilirubinemia.

La furosemide attraversa la placenta e raggiunge il 100% delle concentrazioni sieriche materne nel sangue ombelicale. Ad oggi, non sono state riferite malformazioni nell'uomo che potrebbero essere collegate all'esposizione a furosemide. Non esistono dati sufficienti a determinare in modo definitivo i potenziali effetti nocivi del farmaco sull'embrione e sul feto. È possibile che venga stimolata la produzione di urina fetale *in utero*. In neonati prematuri trattati con furosemide è stata segnalata urolitiasi.

##### Allattamento

La furosemide viene escreta nel latte materno e inibisce l'allattamento. Pertanto, non deve essere somministrata alle donne che allattano. In caso contrario, è necessario interrompere l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

Furosemide esercita una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Può suscitare reazioni individuali differenti che possono compromettere l'abilità di guidare veicoli e usare macchinari, soprattutto all'inizio della terapia, all'aumento della dose o in caso di modifica del trattamento o di associazione con alcool.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza secondo le seguenti categorie.

Molto comuni  $\geq 1/10$

Comuni  $\geq 1/100$  e  $<1/10$

Non comuni  $\geq 1/1000$  e  $<1/100$

Rari  $\geq 1/10.000$  e  $<1/1000$

Molto rari  $<1/10.000$

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non comuni:* trombocitopenia

*Rare:* eosinofilia, leucopenia

*Molto rare:* anemia emolitica, anemia aplastica, granulocitopenia

### Disturbi del sistema immunitario:

- Non comuni:* prurito, reazioni cutanee e delle membrane mucose (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)
- Rari:* febbre, vasculite, nefrite interstiziale, gravi reazioni anafilattiche e anafilattoidi quali shock anafilattico (vedere paragrafo 4.9)

### Patologie endocrine

A seguito della somministrazione di furosemide, la tolleranza al glucosio può subire un peggioramento e può svilupparsi iperglicemia. Nei pazienti con diabete mellito manifesto, questo può condurre ad un peggioramento della situazione metabolica. Il diabete mellito latente può divenire manifesto.

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- Comuni:* i disturbi elettrolitici e dei fluidi si osservano frequentemente durante il trattamento con furosemide, a causa della maggiore escrezione di elettroliti. Si raccomanda, pertanto, il regolare monitoraggio degli elettroliti sierici (in particolare potassio, sodio e calcio).

La possibilità di disturbi elettrolitici dipende dalle co-morbidità (ad es. cirrosi epatica, insufficienza cardiaca), dalla terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5) e dalla nutrizione.

A causa della maggiore perdita renale di sodio, soprattutto in presenza di un apporto ridotto di sodio, possono insorgere iponatremia e relativi sintomi. I sintomi più comuni della deplezione di sodio sono apatia, crampi alle gambe, inappetenza, vomito e confusione.

A causa della maggiore perdita renale di potassio, può insorgere ipopotassiemia, che può essere associata a sintomi neuromuscolari (debolezza muscolare, parestesia, paresi), intestinali (vomito, stipsi, timpanite), renali (poliuria, polidipsia) e cardiaci (disturbi di conduzione e del pacemaker), specialmente in caso di concomitante apporto ridotto di potassio e/o aumento della perdita di potassio extra-renale (ad es. con vomito o diarrea cronici). Una grave perdita di potassio può condurre a paralisi dell'ileo o perdita di coscienza e coma.

Una maggiore perdita di calcio può determinare ipocalcemia che, in rari casi, può causare tetania.

Una maggiore perdita di magnesio renale può condurre a ipomagnesiemia e, in rari casi, causare tetania o alterazioni del ritmo cardiaco.

L'alcalosi metabolica può insorgere, o peggiorare, a seguito della perdita di fluidi ed elettroliti durante il trattamento con furosemide.

Durante il trattamento con furosemide, si sviluppa comunemente iperuricemia, che può condurre alla gotta nei pazienti predisposti.

I livelli di colesterolo e trigliceridi sierici possono aumentare durante il trattamento con furosemide.

### Patologie del sistema nervoso

- Rare:* parestesia
- Non nota:* capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica)

Nei pazienti con insufficienza epatica può insorgere encefalopatia epatica.

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

- Rare:* a causa dell'ototossicità di furosemide, possono insorgere raramente disturbi uditivi e/o tinnito prevalentemente reversibili. Questa possibilità deve essere presa in considerazione soprattutto per l'iniezione endovenosa rapida, in particolare nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia (ad es. nella sindrome nefrosica).
- Non comuni:* sordità (talvolta irreversibile)

### Patologie vascolari

L'eccessiva diuresi può condurre a disturbi circolatori, specialmente negli anziani e nei bambini, che si manifestano principalmente come cefalea, capogiri, disturbi visivi, secchezza del cavo orale e sete, ipotensione e disturbi della regolazione ortostatica. Si possono verificare disidratazione, collasso circolatorio dovuto a ipovolemia ed emoconcentrazione. Quest'ultima può aumentare il rischio di trombosi, soprattutto negli anziani.

### Patologie gastrointestinali

*Rare:* patologie gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea).

### Patologie epatobiliari

*Molto rare:* pancreatite acuta, colestasi intraepatica, aumento dei livelli di transaminasi epatiche

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non comuni:* prurito, reazioni cutanee e delle membrane mucose (ad es. esantema bolloso, orticaria, porpora, eritema multiforme, pemfigoide bollosa, dermatite esfoliativa, fotosensibilità).

*Rare:* vasculite

*Molto rare:* sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

*Non nota:* pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

### Patologie renali e urinarie

Si può osservare un aumento transitorio dei livelli sierici di creatinina e urea. Con furosemide possono insorgere, o peggiorare, i sintomi delle occlusioni delle vie urinarie (ad es. nell'iperplasia prostatica, idronefrosi, stenosi uretrale). Si può verificare ritenzione urinaria con complicazione secondaria.

*Rare:* nefrite interstiziale

### Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Nei neonati prematuri trattati con furosemide può insorgere nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi.

Nei bambini prematuri con sindrome da distress respiratorio, il trattamento diuretico con furosemide, nelle prime settimane di vita, può aumentare il rischio di dotto arterioso pervio.

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Rare:* febbre

### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Il quadro clinico del sovradosaggio acuto o cronico dipende dal grado di perdita di fluidi ed elettroliti. Il sovradosaggio può determinare ipotensione, disturbi della regolazione ortostatica, disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iponatremia, ipocloremia) o alcalosi. La grave perdita di fluidi può provocare marcata ipovolemia, disidratazione, collasso circolatorio ed emoconcentrazione con rischio di trombosi. Può insorgere delirio con la rapida perdita di fluidi ed elettroliti. In rari casi, si può sviluppare uno shock anafilattico (sintomi: sudorazione, nausea, cianosi, grave ipotensione, perdita di coscienza, coma).

### Trattamento

Furosemide deve essere interrotta immediatamente in caso di sovradosaggio o di sviluppo di segni di ipovolemia (ipotensione, disturbi di regolazione ortostatica).

Se il sovradosaggio è recente, vanno adottate misure di gestione primaria delle intossicazioni (vomito indotto, lavanda gastrica) e misure per la riduzione dell'assorbimento (carbone medicinale).

Nei casi gravi, devono essere monitorati i segni vitali e devono essere ripetutamente esaminati l'equilibrio di fluidi, elettroliti e acido-base, la glicemia e le sostanze eliminate a livello renale e vanno adottate le necessarie misure correttive.

Nei pazienti con disturbi della minzione (ad es. ipertrofia prostatica), va mantenuto un flusso urinario non ostruito, dal momento che un improvviso flusso di urina potrebbe determinare anuria con sovradistensione vescicale.

Trattamento dell'ipovolemia: espansione del volume

Trattamento dell'ipopotassiemia: sostituzione del potassio

Trattamento del collasso circolatorio: posizione antishock e, se necessario, terapia antishock.

Misure di trattamento immediato in caso di shock anafilattico: ai primi segni (ad es. reazioni cutanee quale orticaria, vampate di calore, irrequietezza, cefalea, sudorazione, nausea, cianosi):

- mantenere la circolazione
- mantenere la pervietà delle vie respiratorie, somministrare l'ossigeno
- possono essere necessarie ulteriori misure, incluse le misure di cura intensiva (inclusi somministrazione di epinefrina, sostituzione del volume, glucocorticoidi).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: diuretici ad azione maggiore; sulfonamidi, normali

Codice ATC: C03C A01

#### Meccanismo d'azione

La furosemide è un potente diuretico dell'ansa ad azione breve e rapida. Inibisce il riassorbimento di sodio, cloruro e potassio a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle, bloccando il trasportatore  $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ . L'escrezione frazionata del sodio può quindi raggiungere il 35% della filtrazione glomerulare del sodio. A seguito della maggiore escrezione di sodio, la secrezione urinaria e la secrezione tubulare distale di potassio aumentano secondariamente al movimento osmotico dell'acqua. L'escrezione di calcio e magnesio aumenta analogamente. L'escrezione di acido urico può essere ridotta e l'equilibrio acido-base alterato a favore dell'alcalosi metabolica in parallelo con queste perdite di elettroliti.

#### Effetti farmacodinamici

Furosemide interrompe il meccanismo di feedback tubulo-glomerulare alla macula densa, quindi l'effetto saluretico non viene ridotto.

La furosemide determina la stimolazione dose-dipendente del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Nell'insufficienza cardiaca, la furosemide riduce intensamente il precarico cardiaco, dilatando i vasi venosi di capacitanza. Questo effetto vascolare iniziale sembra essere mediato dalle prostaglandine e presuppone una funzionalità renale sufficiente con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e sintesi delle prostaglandine intatta.

La furosemide riduce la pressione aumentando l'escrezione di sodio e riducendo la reattività del muscolo liscio vascolare alla stimolazione vasoconstrictrice, oltre che riducendo il volume ematico.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il 60-70% della furosemide è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento può essere ridotto a meno del 30% nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica o sindrome nefrosica.

L'effetto di furosemide insorge dopo circa 30 minuti. Il picco di concentrazione plasmatica si ottiene entro un'ora circa dall'ingestione della compressa.

### Distribuzione

Il legame di furosemide con le proteine plasmatiche è del 95% circa, ma può scendere al 10% nell'insufficienza renale. Il volume di distribuzione relativo è di circa 0,2 l/kg di peso corporeo (0,8 l/kg di peso corporeo nei neonati).

### Biotrasformazione

La furosemide viene metabolizzata solo in lieve misura nel fegato (il 10% circa) e viene escreta prevalentemente in forma immodificata.

### Eliminazione

L'eliminazione è per due terzi renale e per un terzo biliare/fecale. L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora con funzionalità renale normale; può aumentare fino a 24 ore nell'insufficienza renale terminale.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

A seconda della maturità del rene, l'eliminazione di furosemide può essere rallentata. Anche la metabolizzazione viene ridotta se la capacità di glucuronizzazione del neonato è compromessa. L'emivita terminale è inferiore alle 12 ore nei neonati con età post-concezionale di oltre 33 settimane. Nei bambini di 2 mesi e oltre, la clearance terminale è uguale a quella dell'adulto.

#### *Anziani*

Nell'anziano, l'eliminazione della furosemide è rallentata a causa della ridotta funzionalità renale.

#### *Compromissione epatica*

Nell'insufficienza epatica, l'emivita della furosemide risulta aumentata del 30-90%, principalmente per via del maggiore volume di distribuzione. Inoltre, in questo gruppo di pazienti esiste un'ampia variazione di tutti i parametri farmacocinetici.

#### *Danno renale*

Nell'insufficienza renale, l'eliminazione della furosemide risultata rallentata e l'emivita risulta prolungata; l'emivita terminale può arrivare fino a 24 ore nei pazienti con grave insufficienza renale. Nella sindrome nefrosica, la ridotta concentrazione di proteine plasmatiche determina una maggiore concentrazione della furosemide libera (non legata). Dall'altro lato, però, l'efficacia della furosemide risulta ridotta in questi pazienti per via del legame dell'albumina intratubulare e della ridotta secrezione tubulare.

La furosemide è scarsamente dializzabile nei pazienti sottoposti a emodialisi, dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità orale acuta è risultata bassa in tutte le specie testate. Gli studi di tossicità cronica in ratti e cani hanno indicato alterazioni dei reni (incluse fibrosi renale e calcificazione).

Le valutazioni *in vitro* e *in vivo* della tossicologia genetica non hanno rivelato alcuna indicazione clinicamente rilevante di potenziale genotossico.

Gli studi a lungo termine su ratti e topi non hanno indicato alcun potenziale cancerogeno.

Gli studi sulla tossicità riproduttiva con dosi elevate hanno mostrato, nei feti di ratto, un numero ridotto di glomeruli differenziati, anomalie scheletriche di scapola, omero e costole a causa dell'ipopotassiemia e, nei feti di topo e di coniglio, idronefrosi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Silice colloidale anidra  
Talco  
Magnesio stearato  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (blister in PVC/PVdC/Alluminio bianco opaco)  
Confezioni: 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

“500 mg compresse” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642011  
“500 mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642023  
“500 mg compresse” 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642035

“500 mg compresse” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642047  
“500 mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642050  
“500 mg compresse” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642062  
“500 mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.040642074

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

06 Giugno 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco