

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FUROSEMIDE FISIOPHARMA 20 mg/2ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene

Principio attivo: Furosemide 20 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Somministrazione

Iniezione/infusione: la furosemide endovenosa deve essere iniettata od infusa lentamente, senza superare la velocità di 4 mg/minuto. Nei pazienti, nei quali è presente grave alterazione della funzionalità renale (creatinina nel siero > 5 mg/dL) si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 2,5 mg per minuto.

Iniezione i.m.: 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.

Dosaggio nell'insufficienza renale: aggiustamento del dosaggio è necessario quando la velocità di filtrazione glomerulare diventa inferiore a 10ml/min.

Dosaggio nell'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.

4.3. Controindicazioni

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.

La Furosemide Fisiopharma è controindicata nei seguenti casi:

- 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 al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' 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 Fisiopharma 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). E' richiesta particolare cautela nella determinazione del dosaggio,
- neonati prematuri (per il possibile sviluppo di nefrocalcinosi/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 Fisiopharma 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.

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

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 4.3).

Da usare sotto il diretto controllo medico.

Furosemide Fisiopharma 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.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con il cibo

La possibilità e l'eventuale grado di alterazione dell'assorbimento della furosemide somministrata insieme al cibo sembrano dipendere dalla sua formulazione farmaceutica. Si raccomanda che la formulazione orale sia assunta a stomaco vuoto.

Associazioni non raccomandate

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.

La furosemide può potenziare l'ototossicità degli aminoglicosidi 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

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.

La somministrazione orale di furosemide e di sucralfato devono essere distanziate di almeno 2 ore, in quanto il sucralfato riduce l'assorbimento intestinale della furosemide, riducendone di conseguenza l'effetto.

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.

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 esercitare 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

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.

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. preparati a base di 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 associato 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. Nel primo trimestre di gravidanza Furosemide Fisiopharma non deve essere somministrata. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Furosemide Fisiopharma 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.

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 veicolo 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

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di furosemide, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Patologie cardiache	Non comuni (> 1/1000, < 1/100)	Aritmie cardiache
Patologie del sistema emolinfopoietico	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Leucopenia, anemia aplastica, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	Non comuni (>1/1000, < 1/100)	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale, parestesie
	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Encefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare. Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica)
Patologie dell'occhio	Non comuni (>1/1000, < 1/100)	Alterazioni visive
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Tinnito, perdita reversibile o irreversibile dell'udito (specialmente in caso di somministrazione endovenosa troppo rapida di furosemide)
	Non comuni (>1/1000, < 1/100)	Sordità (talvolta irreversibile)
Patologie gastrointestinali	Non comuni (>1/1000, < 1/100)	Secchezza delle fauci, nausea, vomito, disturbi della motilità intestinale, diarrea
	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Pancreatite acuta
Patologie renali e urinarie	Non comuni (>1/1000, < 1/100)	Ritenzione urinaria (in pazienti con ipertrofia prostatica, stenosi dell'uretra o difficoltà di svuotamento vescicale)
	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Nefrocalcosi/nefrolitiasi (in neonati pre-termine trattati con furosemide), nefrite interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Orticaria, prurito, porpora, dermatite bollosa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilità.

	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Penfigoide bolloso, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni o comuni (> 1/100)	Disidratazione, iponatriemia, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia
	Non comuni (>1/1000, <1/100)	Ridotta tolleranza al glucosio, iperuricemia, gotta, aumento colesterolo, aumento trigliceridi, aumento di creatinina ed urea.
Patologie vascolari	Molto comuni o comuni (>1/100)	Riduzione pressione arteriosa
	Non comuni (>1/1000, <1/100)	Ipotensione ortostatica, ipovolemia, trombosi
	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Vasculiti
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni (>1/1000, <1/100)	Crampi muscolari, tetania, miastenia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comuni (>1/1000, <1/100)	Stanchezza
	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Febbre, gravi reazioni anafilattiche ed anafilattoidi, reazioni di tipo locale (se iniettabile)
Patologie epatobiliari	Rari o molto rari (1/1000 casi riportati)	Colestasi intraepatica, aumento transaminasi epatiche

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.

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, emocoagulazione, 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. PROPRIETA' 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 tmax 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 glucuronizzato 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 90mg/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 nefrocalcosi.

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, sodio cloruro, acqua p.p.i. q.b. 2 ml

6.2 Incompatibilità

La furosemide, quale derivato dell'acido antranilico, si scioglie in ambiente alcalino con formazione di sale. La soluzione ha pH circa 9 e non ha effetto tampone; al di sotto di pH 7 il principio attivo precipita. Pertanto si deve tenere presente che Furosemide Fisiopharma può essere miscelato con soluzioni alcaline o neutre o debolmente acide con modeste capacità tampone, ad esempio la soluzione fisiologica isotonica e la soluzione di Ringer.

Non possono essere miscelate con Furosemide Fisiopharma le soluzioni acide, soprattutto quelle con elevata capacità tampone.

Furosemide Fisiopharma non deve essere comunque associato ad altri farmaci nella stessa siringa. Una volta diluito, si raccomanda di utilizzare la soluzione prima possibile.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro 5 Anni

6.4 Precauzioni particolare per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro neutro, colorato: fiale da 2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale ad apertura predeterminata.

Le soluzioni per infusione devono essere impiegate subito dopo la preparazione.

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

FISIOPHARMA Srl – Nucleo Industriale 84020 Palomonte (SA) – Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FUROSEMIDE FISIOPHARMA 20 mg/2 ml soluzione iniettabile box da 5 fiale AIC N. 031422013

FUROSEMIDE FISIOPHARMA 20 mg/2 ml soluzione iniettabile box da 10 fiale AIC N. 031422025

FUROSEMIDE FISIOPHARMA 20 mg/2 ml soluzione iniettabile box da 50 fiale AIC N. 031422037

FUROSEMIDE FISIOPHARMA 20 mg/2 ml soluzione iniettabile box da 100 fiale AIC N. 031422049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/11/93 (per la AIC n. 031422013); 06/06/2000 (per le AIC n. 031422025, n. 031422037 e n. 031422049).

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO