

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Furosemide Mylan Generics 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di furosemide.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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

Posologia

Per il trattamento degli edemi, nella maggioranza dei casi è indicata la dose di 1-3 compresse da 25 mg da somministrarsi in unica volta, preferibilmente al mattino o comunque scegliendo l'ora più idonea in cui si desidera ottenere l'effetto. A seconda della risposta ottenuta la stessa dose può essere ripetuta a distanza di 4 ore. Qualora l'effetto saluretico non fosse sufficiente si consiglia di aumentare la posologia di 1-2 compresse ad intervalli di 4 ore, finché non si raggiunge l'effetto diuretico desiderato.

Per il trattamento dell'ipertensione possono essere sufficienti 1-3 compresse distribuite nelle 24 ore.

Nel caso di associazione con farmaci ipotensivi la posologia deve essere opportunamente regolata al fine di evitare fenomeni di potenziamento eccessivo.

Dosaggio nell'insufficienza renale:

È necessario un aggiustamento della dose quando la velocità di filtrazione glomerulare diventa inferiore a 10 ml/min.

Dosaggio nell'insufficienza epatica:

Può essere necessario un aggiustamento della dose 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.

Modo di somministrazione

Furosemide Mylan Generics deve essere assunto a digiuno.

4.3 Controindicazioni

Furosemide Mylan Generics non deve essere utilizzato:

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. I pazienti con allergia ai sulfamidici (ad es. antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide.
- nei pazienti con ipovolemia o disidratazione;
- nei pazienti con grave ipotensione;

- nei pazienti con insufficienza renale con oliguria o anuria che non risponde alla furosemide;
- nei pazienti con morbo di Addison;
- nei pazienti con ipopotassiemia;
- nei pazienti con iponatriemia;
- nei pazienti in stati di 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 di impiego

È necessario assicurare il libero deflusso urinario. L'aumentata produzione di urina può provocare o 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 Mylan Generics necessita di regolari controlli medici.

In particolare, è necessario un attento monitoraggio con eventuale riduzione della dose 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: il diabete latente può diventare palese; il fabbisogno di insulina nel diabete stabilito può aumentare: interrompere la furosemide prima di un test di tolleranza al glucosio
- pazienti con gotta, : la furosemide può aumentare i livelli di acido urico/precipitare la gotta
- malattia surrenalica (vedere paragrafo 4.3 – controindicazione nella malattia di Addison)
- 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).
- 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.

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 Mylan Generics porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda una dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria un'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.

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 esercitata 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).

È stata segnalata la possibilità di aggravamento o di attivazione di lupus eritematoso sistemico (vedere paragrafo 4.8).

Da usare sotto il diretto controllo medico.

Furosemide Mylan Generics non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensivo nell'iperteso; nelle gravi forme di ipertensione si raccomanda il trattamento in associazione ad altri presidi.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Furosemide Mylan Generics 25 mg compresse contiene lattosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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.

Interazioni con altri medicinali

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 aumentino le dosi ("ipotensione da prima dose"). Pertanto, 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.

Levotiroxina: alte dosi di furosemide possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto. Ciò può determinare un aumento iniziale e transitorio di ormoni tiroidei liberi e una diminuzione complessiva totale dei livelli di ormone tiroideo. Il significato clinico di questa interazione non è noto. I livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati.

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 (tubocurarina) 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.

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Furosemide Mylan Generics non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Furosemide Mylan Generics può essere utilizzato, 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 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

Le frequenze sono derivate da dati di letteratura relativi a studi in cui la furosemide è stata utilizzata in un totale di 1387 pazienti, a qualsiasi dosaggio e in qualsiasi indicazione. Quando la categoria di frequenza per la stessa reazione avversa era diversa, è stata selezionata la categoria di frequenza più alta.

Nella tabella sottostante la frequenza delle reazioni avverse 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 $< 1/100$; Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Molto raro: $< 1/10.000$; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Emoconcentrazione
	Non comuni	Trombocitopenia
	Rari	Leucopenia, eosinofilia
	Molto rari	Anemia aplastica, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Rari	Gravi reazioni anafilattiche o anafilattoidi (per esempio con shock)
	Non nota	Aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni	Disturbi elettrolitici (compresi quelli sintomatici); disidratazione e ipovolemia specialmente in pazienti anziani
	Comuni	Iposodiemia, ipocloremia, ipopotassiemia, 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
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Encefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare
	Non comuni	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale; alterata capacità di concentrazione e di reazione
	Rari	Parestesie
	Non nota	Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica o ad altre cause)
Patologie dell'occhio	Non comuni	Alterazioni visive
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni	Disturbi dell'udito solitamente transitori, specialmente in pazienti con insufficienza renale, ipoproteinemia (per esempio nella sindrome nefrotica) e/o in caso di somministrazione endovenosa troppo rapida di furosemide. Sordità talvolta irreversibile dopo somministrazione orale o endovenosa di furosemide

	Molto rari	Tinnito
Patologie cardiache	Non comuni	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni (per infusione endovenosa)	Riduzione pressione arteriosa compresa ipotensione ortostatica
	Rari	Vasculiti
	Non nota	Trombosi
Patologie gastrointestinali	Non comuni	Secchezza della bocca, aumento della sete, nausea, disturbi della motilità intestinale
	Rari	Vomito, diarrea
	Molto rari	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari	Molto rari	Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	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), reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni	Crampi muscolari, tetania, miastenia
	Non nota	Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi, spesso nel contesto di una grave ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.3).
Patologie renali e urinarie	Comuni	Poliuria
	Rari	Nefrite interstiziale
	Non nota	Ritenzione urinaria (in pazienti con ipertrofia prostatica, stenosi dell'uretra o difficoltà di svuotamento vescicale); nefrocalcinosi/nefrolitiasi (in neonati pre–termine trattati con furosemide); insufficienza renale.
Patologie congenite, familiari e genetiche	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.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comuni	Stanchezza
	Rari	Febbre
	Non nota	Reazioni di tipo locale come dolore (se iniettabile)
Esami diagnostici	Molto comuni	Creatinina ematica aumentata, trigliceridi ematici aumentati
	Comuni	Colesterolo ematico aumentato
	Molto rari	Transaminasi aumentate
	Non noti	Urea ematica aumentata, cloruro urinario aumentato, sodio urinario aumentato

L'insorgenza di alterazioni elettrolitiche è influenzata da numerosi fattori, come le patologie di base (ad es. cirrosi epatica, insufficienza cardiaca), le terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e l'alimentazione. In particolare, vomito e diarrea possono provocare carenza di potassio.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 che 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 flusso.

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.

La furosemide non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensivo nell'iperteso.

L'effetto diuretico a seguito di somministrazione orale inizia entro la prima ora e perdura 4-6 ore; con la somministrazione intravenosa 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 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 che negativi. Tuttavia, è stata osservata induzione di mutazioni genetiche e cromosomiali solamente quando furosemide ha raggiunto concentrazioni citotossiche.

Tossicologia riproduttiva

La 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.

La 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

Amido di mais, lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, talco, silice colloidale anidra e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 30 compresse e 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari 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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

" 25 mg compresse " 30 compresse AIC n. 035211046

" 25 mg compresse " 60 compresse AIC n. 035211109

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2005 e Maggio 2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Furosemide Mylan Generics 500 mg compresse divisibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di furosemide.

Eccipiente con effetto noto: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

La compressa può essere divisa in dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'impiego di Furosemide Mylan Generics 500 mg compresse divisibili è indicato 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 Mylan Generics è comunque indicato in caso di insufficiente controllo dell'edema, nei pazienti refrattari alla terapia corticosteroidica 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 Mylan Generics; 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

Posologia

La dose utilizzata deve essere la più bassa sufficiente a raggiungere l'effetto desiderato.

Nell'insufficienza renale cronica, in cui la dose test di 75-150 mg di furosemide sia risultata insufficiente, la terapia può essere iniziata con le compresse di Furosemide Mylan Generics 500 mg, somministrando come prima dose 1/2 compressa (= 250 mg).

Se entro 4-6 ore dalla somministrazione non si verifica soddisfacente aumento della diuresi, la dose iniziale può essere aumentata di 1/2 compressa ogni 4-6 ore.

Questo procedimento verrà ripetuto fino al raggiungimento della dose efficace, da stabilirsi sempre individualmente, che può oscillare fra 250 e 2000 mg (1/2 - 4 compresse).

L'eliminazione di almeno 2,5 l di urina al giorno rappresenta il parametro per definire efficace la dose di furosemide somministrata.

Le compresse di Furosemide Mylan Generics 500 mg sono indicate anche per la terapia di mantenimento in pazienti che hanno risposto positivamente al trattamento con alte dosi di furosemide per via parenterale.

A tal fine si somministrerà per via orale, come dose iniziale, quella di furosemide che era risultata efficace per l'infusione.

Se entro 4-6 ore dalla somministrazione della dose iniziale non si ottiene sufficiente aumento della diuresi, si può aumentare la posologia di 1/2 - 1 compressa (ad esempio dose iniziale 1 compressa; seconda dose 1 e 1/2 - 2 compresse).

Ritenzione idrica associata a insufficienza renale cronica

La risposta natriuretica alla furosemide dipende da una serie di fattori, tra cui la gravità dell'insufficienza renale e il bilancio del sodio e, pertanto, l'effetto di una dose non può essere previsto con precisione. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la dose deve essere attentamente titolata in modo che la perdita iniziale di liquido sia graduale.

Modo di somministrazione

Si consiglia di ingerire le compresse di Furosemide Mylan Generics 500 mg con un po' di liquido in coincidenza della colazione del mattino.

4.3 Controindicazioni

Furosemide Mylan Generics non deve essere utilizzato:

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. I pazienti con allergia ai sulfamidici (ad es. antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide.
- nei pazienti con ipovolemia o disidratazione;
- nei pazienti con grave ipotensione;
- nei pazienti con insufficienza renale con oliguria o anuria che non rispondono alla furosemide;
- nei pazienti con morbo di Addison;
- nei pazienti con ipopotassiemia;
- nei pazienti con iponatriemia;
- nei pazienti in stati di 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 di impiego

Furosemide Mylan Generics 500 mg compresse divisibili deve essere utilizzato solamente per i pazienti con una marcata riduzione della filtrazione glomerulare, altrimenti vi è il rischio di perdite eccessive di fluidi ed elettroliti.

È necessario assicurare il libero deflusso urinario. L'aumentata produzione di urina può provocare o 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 Mylan Generics necessita di regolari controlli medici. In particolare, è necessario un attento monitoraggio con eventuale riduzione della dose 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: il diabete latente può diventare palese; il fabbisogno di insulina nel diabete stabilito può aumentare: interrompere la furosemide prima di un test di tolleranza al glucosio
- pazienti con gotta: la furosemide può aumentare i livelli di acido urico/precipitare la gotta
- malattia surrenalica (vedere paragrafo 4.3 – controindicazione nella malattia di Addison)
- 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).
- 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.

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 Mylan Generics porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda una dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria un'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.

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 esercitata 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).

È stata segnalata la possibilità di aggravamento o di attivazione di lupus eritematoso sistemico (vedere paragrafo 4.8).

Da usare sotto il diretto controllo medico.

Furosemide Mylan Generics non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensivo nell'iperteso; nelle gravi forme di ipertensione si raccomanda il trattamento in associazione ad altri presidi.

La furosemide per la sua elevata riserva terapeutica, può indurre significativo aumento della saluresi anche nelle situazioni cliniche in cui altre misure diuretiche risultano inefficaci (marcata compromissione renale, ipoalbuminemia, acidosi metabolica).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Furosemide Mylan Generics 500 mg compresse contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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.

Interazioni con altri medicinali

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.

Le somministrazioni orali 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 cardi tossici 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 aumentino la dose ("ipotensione da prima dose"). Pertanto, 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.

Levotiroxina: alte dosi di furosemide possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto. Ciò può determinare un aumento iniziale e transitorio di ormoni tiroidei liberi e una diminuzione complessiva totale dei livelli di ormone tiroideo. Il significato clinico di questa interazione non è noto. I livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati.

Da considerare con attenzione

La concomitante somministrazione di antiinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico, può ridurre l'effetto della furosemide. Nei pazienti con disidratazione o con ipovolemia gli antiinfiammatori 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 (tubocurarina) 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.

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Furosemide Mylan Generics non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Furosemide Mylan Generics può essere utilizzato, 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 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

Le frequenze sono derivate da dati di letteratura relativi a studi in cui la furosemide è stata utilizzata in un totale di 1387 pazienti, a qualsiasi dosaggio e in qualsiasi indicazione. Quando la categoria di frequenza per la stessa reazione avversa era diversa, è stata selezionata la categoria di frequenza più alta.

Nella tabella sottostante la frequenza delle reazioni avverse 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 $< 1/100$; Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Molto raro: $< 1/10.000$; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Emoconcentrazione
	Non comuni	Trombocitopenia
	Rari	Leucopenia, eosinofilia
	Molto rari	Anemia aplastica, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Rari	Gravi reazioni anafilattiche o anafilattoidi (per esempio con shock)
	Non nota	Aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni	Disturbi elettrolitici (compresi quelli sintomatici); disidratazione e ipovolemia specialmente in pazienti anziani
	Comuni	iposodiemia, ipocloremia, ipopotassiemia, 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

Patologie del sistema nervoso	Comuni	Ecefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare
	Non comuni	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale; alterata capacità di concentrazione e di reazione
	Rari	Parestesie
	Non nota	Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica o ad altre cause)
Patologie dell'occhio	Non comuni	Alterazioni visive
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni	Disturbi dell'udito solitamente transitori, specialmente in pazienti con insufficienza renale, ipoproteinemia (per esempio nella sindrome nefrotica) e/o in caso di somministrazione endovenosa troppo rapida di furosemide. Sordità talvolta irreversibile dopo somministrazione orale o endovenosa di furosemide
	Molto rari	Tinnito
Patologie cardiache	Non comuni	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni (per infusione endovenosa)	Riduzione pressione arteriosa compresa ipotensione ortostatica
	Rari	Vasculiti
	Non nota	Trombosi
Patologie gastrointestinali	Non comuni	Secchezza della bocca, aumento della sete, nausea, disturbi della motilità intestinale
	Rari	Vomito, diarrea
	Molto rari	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari	Molto rari	Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	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), reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni	Crampi muscolari, tetania, miastenia
	Non nota	Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi, spesso nel contesto di una grave ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.3).
Patologie renali e urinarie	Comuni	Poliuria
	Rari	Nefrite interstiziale
	Non nota	Ritenzione urinaria (in pazienti con ipertrofia prostatica, stenosi dell'uretra o difficoltà di svuotamento vescicale); nefrocalcosi/nefrolitiasi (in neonati pre-termine trattati con furosemide); insufficienza renale.
Patologie congenite, familiari e genetiche	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.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Non comuni	Stanchezza
	Rari	Febbre

Esami diagnostici	Non nota	Reazioni di tipo locale come dolore (se iniettabile)
	Molto comuni	Creatinina ematica aumentata, trigliceridi ematici aumentati
	Comuni	Colesterolo ematico aumentato
	Molto rari	Transaminasi aumentate
	Non noti	Urea ematica aumentata, cloruro urinario aumentato, sodio urinario aumentato

L'insorgenza di alterazioni elettrolitiche è influenzata da numerosi fattori, come le patologie di base (ad es. cirrosi epatica, insufficienza cardiaca), le terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e l'alimentazione. In particolare, vomito e diarrea possono provocare carenza di potassio.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

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, emocostrazione, 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 che 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 presenta documentata efficacia nell'impiego clinico anche in quelle situazioni, come nell'insufficienza renale acuta, nelle quali altri diuretici risultano privi di effetto. La furosemide, infatti, per l'elevata riserva terapeutica, determina aumento dell'eliminazione idrica e sodica persino nei casi in cui la filtrazione glomerulare è fortemente limitata (< 20 ml/min.).

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 della furosemide si conserva nel tempo quando la somministrazione viene continuata a lungo e si attenua soltanto, senza scomparire, in caso di deplezione sodica.

La somministrazione della furosemide anche per via parenterale permette inoltre di trattare tutti quei pazienti che presentano condizioni tali da determinare alterazioni dell'assorbimento per via orale, come nel caso di edema di grado severo o di disturbi gastrointestinali.

La furosemide non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensiva nell'iperteso.

L'effetto diuretico a seguito di somministrazione orale inizia entro la prima ora e perdura 4-6 ore; con l'infusione intravenosa l'effetto si instaura già durante la somministrazione e si protrae per il tempo dell'infusione stessa.

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 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

La biodisponibilità di furosemide non risulta alterata nei pazienti con insufficienza renale terminale. 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 che negativi. Tuttavia è stata osservata induzione di mutazioni genetiche e cromosomiali solamente quando furosemide ha raggiunto concentrazioni citotossiche.

Tossicologia riproduttiva

La 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.

La 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

Lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, croscamellosa sodica, talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 20 compresse divisibili.

6.6 Precauzioni particolari 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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

AIC n. 035211010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2005

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DIREVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco