

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diretif, 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di furosemide.

Ogni 2 ml di soluzione sterile iniettabile contengono 20 mg di furosemide.

Ogni 5 ml di soluzione sterile iniettabile contengono 50 mg di furosemide.

Eccipiente: Sodio 0,3 mmol per 2 ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore, essenzialmente priva di particelle visibili.

Il pH della soluzione è compreso tra 8,00 e 9,30.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quando è richiesta una diuresi immediata. Da utilizzare nelle emergenze o quando è preclusa la terapia per via orale. Le indicazioni includono:

- *Edema causato da malattie cardiache o epatiche*
- *Edema causato da nefropatia (in caso di sindrome nefrosica, è essenziale il trattamento della malattia di base)*
- *Edema polmonare (ad es. in caso di insufficienza cardiaca acuta)*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: endovenosa o intramuscolare

Informazioni generali:

La somministrazione parenterale di furosemide è indicata nei casi in cui la somministrazione orale non è possibile o efficace (ad esempio nei casi di ridotto assorbimento intestinale) oppure quando è richiesto un effetto rapido. Per raggiungere il massimo dell'efficacia e sopprimere la contro-regolazione, è generalmente preferibile un'infusione continua di furosemide rispetto a iniezioni in bolo ripetute.

Laddove l'infusione continua di furosemide non è possibile per il trattamento di follow-up dopo una o più dosi in bolo, è preferibile un regime di follow-up somministrato ad intervalli brevi (di circa 4 ore) rispetto ad un regime con dosi in bolo più elevate a intervalli più lunghi.

La furosemide endovenosa deve essere iniettata o infusa lentamente; non deve essere superata una velocità di 4 mg al minuto e non deve mai essere somministrata con altri medicinali nella stessa siringa.

Generalmente, la furosemide deve essere somministrata per via endovenosa. La somministrazione intramuscolare deve essere limitata a casi eccezionali laddove non è possibile né la somministrazione orale né quella endovenosa. Si deve notare che l'iniezione intramuscolare non è adatta per il trattamento di condizioni acute quali l'edema polmonare.

In assenza di condizioni che richiedano una dose ridotta (vedere sotto) la dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti al di sopra di 15 anni è di 20-40 mg di

furosemide (1 o 2 fiale) per via endovenosa (o intramuscolare in casi eccezionali); la dose massima può variare a seconda della risposta individuale.

Dosi maggiori, se necessarie, devono essere somministrate con incrementi graduali di 20 mg e non devono essere somministrate a intervalli minori di due ore.

Negli adulti, la dose massima raccomandata per la somministrazione di furosemide è 1500 mg.

La perdita di peso indotta da aumentata diuresi non deve superare 1 kg/die.

Bambini e adolescenti (fino a 18 anni di età):

La somministrazione endovenosa di furosemide nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 15 anni è raccomandata solo in casi eccezionali.

La dose verrà adattata al peso corporeo e la dose raccomandata varia da 0,5 a 1 mg/kg di peso corporeo al giorno fino a una dose totale giornaliera massima di 20 mg.

Compromissione renale:

Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica >5 mg/dl) si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 2,5 mg di furosemide al minuto.

Pazienti anziani:

La dose iniziale raccomandata è 20 mg/die, che deve aumentare gradualmente fino al raggiungimento della risposta necessaria.

Raccomandazioni speciali riguardo alla dose:

Negli adulti, la dose si basa sulle seguenti condizioni:

- Edema associato a disfunzione cardiaca acuta cronica e congestizia

La dose iniziale raccomandata è tra 20 e 40 mg al giorno. Questa dose può essere adattata alla risposta del paziente, secondo le necessità. La dose deve essere suddivisa in due o tre somministrazioni al giorno per l'insufficienza cardiaca cronica e somministrata in bolo per l'insufficienza cardiaca congestizia acuta.

- Edema associato a nefropatia

La dose iniziale raccomandata è tra 20 e 40 mg al giorno. Questa dose può essere adattata come dose singola o come più dosi durante il giorno.

Se questa dose non porta a un aumento ottimale dell'escrezione di liquidi, la furosemide deve essere somministrato per infusione endovenosa, con una velocità iniziale di 50-100 mg all'ora.

Prima di iniziare la somministrazione di furosemide, devono essere corretti l'ipovolemia, l'ipotensione e gli squilibri acido-base ed elettrolitico.

Nei pazienti dializzati, la dose di mantenimento abituale varia da 250 mg a 1500 mg al giorno.

Nei pazienti con sindrome nefrosica la dose deve essere determinata con cautela. A causa del rischio di una maggiore incidenza di eventi avversi.

- Edema associato a malattia epatica

Quando il trattamento endovenoso è assolutamente necessario, la dose iniziale deve variare da 20 mg a 40 mg. Questa dose può essere adattata alla risposta se necessario. La dose totale giornaliera può essere somministrata in dose singola o in più di una dose.

La furosemide può essere usato in associazione con gli antagonisti dell'aldosterone nei casi in cui questi agenti in monoterapia non siano sufficienti. Per evitare complicazioni quali intolleranza ortostatica, o squilibri acido-base ed elettrolitici, oppure encefalopatia epatica, la dose deve essere attentamente aggiustata per ottenere una perdita di liquidi graduale. Negli adulti la dose può produrre una perdita di peso giornaliera di circa 0,5 kg.

- Edema polmonare (nell'insufficienza cardiaca acuta)

La dose iniziale da somministrare è 40 mg di furosemide per via endovenosa. Se richiesto dalle condizioni del paziente, un'altra iniezione da 20 a 40 mg di furosemide può essere somministrata dopo 30-60 minuti.

La furosemide deve essere utilizzato in aggiunta alle altre misure terapeutiche.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla furosemide o a uno qualsiasi degli eccipienti di Diretif.
- Pazienti con anuria o insufficienza renale con anuria che non rispondono alla furosemide
- Insufficienza renale a seguito di avvelenamento da agenti nefrotossici o epatotossici
- Insufficienza renale associata a coma epatico
- Pazienti con grave ipokaliemia oppure grave iponatriemia
- Pazienti con ipovolemia (con o senza ipotensione) oppure disidratazione
- Pazienti in stato precomatoso o comatoso associato a encefalopatia epatica
- Pazienti con ipersensibilità ai sulfamidici (per es. sulfaniluree oppure antibiotici del gruppo dei sulfamidici) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È richiesto un attento monitoraggio in caso di:

- Pazienti con parziale ostruzione del flusso dell'urina (ad es. ipertrofia prostatica, idronefrosi, ureterostenosi). Deve essere assicurata l'emissione di urina.
- Pazienti con ipotensione o accentuato aumento del rischio di crollo della pressione sanguigna (pazienti con stenosi dell'arteria coronarica oppure stenosi dell'arteria cerebrale)
- Pazienti con diabete mellito manifesto o latente oppure variazioni della glicemia (è necessario un regolare monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue)
- Pazienti con gotta e iperuricemia (è necessario un regolare monitoraggio dei livelli sierici di acido urico)
- Pazienti con malattia epatica o sindrome epatorenale (compromissione epatica associata a malattia epatica grave)
- Ipoproteinemia (associate a sindrome nefrotica, l'effetto di furosemide può essere ridotto e la sua ototossicità aumentata)
- Somministrazione concomitante con sali di litio (è necessario monitorare i livelli di litio, vedere paragrafo 4.5)
- Porfiria acuta (l'uso di diuretici è considerato pericoloso nella porfiria acuta ed occorre cautela)
- Una diuresi troppo forte può causare ipotensione ortostatica o episodi ipotensivi acuti.
- Laddove indicato, devono essere prese misure per correggere l'ipotensione o l'ipovolemia prima di iniziare la terapia.

È necessario un cauto adattamento della dose in caso di:

- Variazioni elettrolitiche (ad es. ipokaliemia, iponatriemia)
- Variazioni dei liquidi, disidratazione, riduzione del volume del sangue con collasso circolatorio e possibilità di trombosi ed embolia, in particolare negli anziani, con l'uso eccessivo
- Ototossicità (se viene somministrato più velocemente di 4 mg/ml - altri composti ototossici somministrati in concomitanza possono aumentare questo rischio, vedere paragrafo 4.5)

- Somministrazione di dosi elevate
- Somministrazione durante la malattia renale grave e progressiva
- Somministrazione con sorbitolo. La somministrazione concomitante di entrambe le sostanze può condurre a disidratazione elevata (il sorbitolo può causare ulteriore perdita di liquidi inducendo diarrea)
- Somministrazione in caso di lupus eritematoso
- Farmaci che prolungano l'intervallo QT

I bambini nati prematuri (possibile sviluppo di nefrocalcinosi/nefrolitiasi; la funzione renale deve essere monitorata e deve essere eseguita una ecografia renale). Nei bambini nati prematuri con sindrome da distress respiratorio, il trattamento con furosemide durante le prime settimane di vita può aumentare il rischio di persistenza del dotto arterioso di Botallo.

Occorre cautela nei pazienti soggetti a carenza elettrolitica.

Durante la terapia con furosemide si raccomanda generalmente un regolare monitoraggio del sodio, del potassio e della creatinina sierica; in particolare è richiesto un monitoraggio particolarmente attento nei pazienti ad alto rischio di sviluppare squilibri elettrolitici o in caso di significativa perdita addizionale di fluidi (ad es. dovuta a vomito o diarrea).

Devono essere corrette ipovolemia e disidratazione, nonché qualunque significativo disturbo elettrolitico o acido-base. Ciò può richiedere la temporanea interruzione della furosemide.

Nei pazienti a rischio di nefropatia da radiocontrasto, la furosemide non è raccomandata per l'uso nella diuresi come parte delle misure preventive contro la nefropatia indotta da radiocontrasto.

Fotosensibilità: Sono stati segnalate reazioni di fotosensibilità. Se si verificano casi di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se è ritenuta necessaria una nuova somministrazione, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA.

Atleti:

Occorre richiamare l'attenzione degli atleti sul fatto che questo farmaco contiene un ingrediente attivo che può dare reazioni positive ai test antidoping.

Questo medicinale contiene 0.6 mmol di sodio per dose di 40 mg. Da tenere in considerazione da parte dei pazienti che seguono una dieta per tenere sotto controllo il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate

Litio:

I livelli di escrezione di litio possono essere ridotti dalla furosemide, dando esito a un effetto cardiottossico aumentato e a tossicità da litio. Pertanto l'associazione è sconsigliata (vedere paragrafo 4.4). Se quest'associazione è ritenuta necessaria i livelli di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato.

Farmaci ototossici (ad es. aminoglicosidi, cisplatino):

Diretif può intensificare l'ototossicità di alcuni farmaci, ad esempio il cisplatino o gli antibiotici aminoglicosidi quali kanamicina, gentamicina e tobramicina, in particolare nei pazienti con compromissione renale. Poiché ciò può causare danno irreversibile, questi

farmaci devono essere usati con la furosemide solo se vi sono impellenti necessità mediche.

Cloralio idrato

In casi isolati, la somministrazione endovenosa di furosemide nelle 24 ore precedenti alla somministrazione di cloralio idrato può causare vampate, iperidrosi, ansietà, nausea, aumento della pressione sanguigna e tachicardia. Pertanto la somministrazione simultanea di furosemide e cloralio idrato non è raccomandata.

Associazioni che richiedono cautela nell'uso

Carbamazepina e aminoglutetimide:

La somministrazione concomitante di carbamazepina o aminoglutetimide può aumentare il rischio di iponatriemia.

Altri agenti antipertensivi:

L'effetto di alcuni agenti antiipertensivi (diuretici e altri farmaci che riducono la pressione del sangue) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di furosemide.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II:

Gli effetti di altri antiipertensivi possono essere potenziati dalla somministrazione concomitante di furosemide. In associazione con ACE inibitori sono stati osservati grave crollo della pressione sanguigna con shock in casi estremi e deterioramento della funzione renale (insufficienza renale acuta in casi isolati), quando l'ACE inibitore veniva somministrato per la prima volta, o per la prima volta a dosi elevate (ipotensione da prima dose). Se possibile, la terapia con furosemide deve essere temporaneamente interrotta (o almeno la dose deve essere ridotta) per tre giorni prima della terapia con ACE inibitori oppure prima di iniziare gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II oppure prima di aumentare la dose di un ACE inibitore o di un antagonista dei recettori dell'angiotensina II.

I pazienti che assumono diuretici possono soffrire di accentuata ipotensione e deterioramento della funzione renale; nel corso della prima somministrazione concomitante, o con la prima somministrazione di dosi elevate di ACE inibitori o di antagonisti del recettore dell'angiotensina II, può verificarsi anche compromissione renale.

Tiazidi:

L'interazione tra furosemide e tiazidi causa un effetto sinergico di diuresi.

Agenti antidiabetici:

Può verificarsi un aumento della tolleranza del glucosio, perché la furosemide può ridurre l'azione di questi farmaci.

Metformina:

I livelli di metformina nel sangue possono essere aumentati dalla furosemide. Al contrario, la metformina può ridurre la concentrazione della furosemide. Il rischio è collegato all'aumentato sviluppo di acidosi lattica in caso di insufficienza renale.

I glicosidi cardiaci (ad es. la digossina) e altri farmaci che possono causare prolungamento dell'intervallo QT:

Una diminuzione dei livelli di potassio può aumentare la tossicità della digitale; per questa ragione, i livelli di potassio devono essere monitorati.

Alcuni disturbi elettrolitici possono aumentare la tossicità di alcuni farmaci somministrati in concomitanza che possono causare prolungamento dell'intervallo QT, (ad es. antiaritmici di classe I e classe III come l'amiodarone, il sotalolo, la dofetilide, l'ibutilide e i chinoloni). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli del potassio plasmatico e dell'ECG.

Fibrati:

I livelli di furosemide e di derivati dell'acido fibrato (ad esempio clofibrato e fenofibrato) possono aumentare durante la somministrazione concomitante (in particolare in caso di ipoalbuminemia). L'aumento del suo effetto/tossicità deve essere monitorato.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e alte dosi di salicilati:

I farmaci antinfiammatori non steroidei (inclusi i coxib) possono indurre insufficienza renale acuta in casi di preesistente ipovolemia e riducono l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo della furosemide. Quando viene somministrata con alte dosi di salicilati, la predisposizione alla tossicità dei salicilati può essere aumentata a causa della ridotta escrezione renale o di funzione renale modificata.

I farmaci nefrotossici (ad es. polimixina, aminoglicosidi, cefalosporine platino organico, immunosoppressori, mezzi di contrasto iodati, foscarnet, pentamidina):

La furosemide può intensificare gli effetti nefrotossici dei farmaci nefrotossici.

La nefrotossicità del cisplatino può essere accresciuta se la furosemide non viene somministrata in basse dosi (ad es. 40 mg in pazienti con funzione renale normale) e con equilibrio dei liquidi positivo, quando viene utilizzata per ottenere una diuresi forzata durante il trattamento con cisplatino.

Farmaci che subiscono una significativa secrezione tubulare renale:

Probenecid, metotrexato e altri farmaci che, come la furosemide, subiscono una significativa secrezione tubulare renale possono ridurre l'effetto della furosemide. Al contrario, la furosemide può ridurre l'eliminazione renale di questi prodotti. In caso di trattamento a dosi elevate (in particolare, sia della furosemide sia degli altri farmaci), ciò può causare aumento dei livelli sierici e del rischio di effetti avversi dovuti alla furosemide o ai farmaci concomitanti.

Inibitori adrenergici periferici:

Gli effetti di questi agenti possono essere accresciuti dalla somministrazione simultanea di furosemide.

Fenobarbital e fenitoina:

Durante la somministrazione concomitante di questi farmaci può esserci un'attenuazione dell'effetto della furosemide.

Tubocurarina, derivati della curarina e succinilcolina:

L'effetto di rilassamento muscolare di questi agenti può essere accresciuto da furosemide.

Glucocorticoidi, carbenoxolone, lassativi e liquirizia:

La somministrazione concomitante di furosemide con glucocorticoidi, carbenoxolone, grandi quantità di liquirizia o uso prolungato di lassativi può aumentare la perdita di potassio. I livelli di potassio devono essere monitorati.

Teofillina:

Gli effetti della teofillina e dei rilassanti muscolari curarici possono essere potenziati.

Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina):

L'uso concomitante di furosemide può attenuare gli affetti delle amine pressorie.

Altre interazioni

L'uso concomitante di ciclosporina e furosemide viene associato a un incremento del rischio di artrite gottosa.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

La furosemide non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che non vi siano ragioni mediche impellenti. La furosemide attraversa la barriera placentare, e pertanto può causare una diuresi del feto. Il trattamento durante la gravidanza richiede monitoraggio della crescita fetale.

Il trattamento dell'ipertensione gravidica e dell'edema generalmente non è raccomandato, perché può essere indotta ipovolemia che causa riduzione della perfusione placentare.

Se l'uso di furosemide è essenziale per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o renale durante la gravidanza, è essenziale monitorare attentamente gli elettroliti, l'ematocrito e la crescita fetale.

Per la furosemide è in studio la possibile separazione della bilirubina dal legame con l'albumina e quindi un elevato rischio di ittero nucleare nell'iperbilirubinemia. La furosemide può predisporre il feto a ipercalcemia, nefrocalcinosi e iperparatiroidismo secondario.

La furosemide raggiunge il 100% della concentrazione sierica materna nel cordone ombelicale. Finora non sono state riferite malformazioni nell'uomo che possono essere associate all'esposizione alla furosemide. Tuttavia, l'esperienza è troppo limitata per consentire una valutazione conclusiva sul potenziale effetto dannoso sull'embrione/feto.

Utilizzo durante l'allattamento

La furosemide passa nel latte materno e può inibire l'allattamento. Le donne non devono allattare se vengono trattate con furosemide (vedere paragrafo 4.3).

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

I pazienti rispondono alla furosemide in maniera individuale.

La capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere incidentalmente ridotta per via del trattamento con furosemide, soprattutto all'inizio della terapia, al cambio di farmaci o in associazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati è basata sulla seguente definizione di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)

Molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Come per altri diuretici, possono insorgere alcuni effetti indesiderati, quali:

Esami diagnostici

Raro: i livelli di colesterolo sierico e di trigliceridi possono aumentare durante il trattamento con furosemide.

Patologie cardiache

In particolare, all'inizio del trattamento e nei pazienti anziani, una diuresi molto intensa può causare una riduzione nella pressione sanguigna che, se pronunciata, può causare segni e sintomi quali ipotensione ortostatica, ipotensione acuta, sensazione di pressione sulla testa, capogiri, collasso circolatorio, tromboflebite oppure morte improvvisa (con somministrazione intramuscolare o endovenosa).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: trombocitopenia; la trombocitopenia può diventare manifesta, soprattutto con un aumento della tendenza all'emorragia.

Raro: eosinofilia, leucopenia, depressione del midollo spinale; l'insorgenza di tali sintomi necessita l'interruzione del trattamento.

Molto raro: anemia emolitica, anemia aplastica, agranulocitosi.

Una grave deplezione di liquidi può portare a emoconcentrazione con tendenza a sviluppare trombosi soprattutto nei pazienti anziani.

Patologie del sistema nervoso

Raro: parestesia, vertigini, capogiri, sonnolenza, confusione, sensazioni di pressione sulla testa.

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata, disturbi della visione con sintomi di ipovolemia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disacusia e/o tinnito dovuti a furosemide sono rari e solitamente transitori; l'incidenza è più elevata nella somministrazione endovenosa, particolarmente nei pazienti con disfunzione renale o ipoproteinemia (ad es. nella sindrome nefrosica).

Patologie gastrointestinali

Raro: nausea, vomito, diarrea, anoressia, stress gastrico, costipazione, bocca secca.

Patologie epatobiliari

Molto raro: pancreatite acuta, colestasi intraepatica, itterizia colestatica, ischemia epatica, aumento delle transaminasi epatiche.

Patologie renali e urinarie

I diuretici possono esacerbare o rivelare la ritenzione acuta dei sintomi dell'urina (disturbi dello svuotamento della vescica, iperplasia prostatica o restringimento dell'uretra), vasculite, glicosuria, aumento transitorio dei livelli di creatinina e urea nel sangue.

Raro: nefrite interstiziale

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni anafilattiche e anafilattoidi quali shock anafilattico (per il trattamento vedere paragrafo 4.9).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, reazioni al derma e alla mucosa (ad es. esantema bolloso, rash, orticaria, porpora, eritema multiforme, dermatite esfoliante, fotosensibilità)

Raro: vasculite, esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: crampi ai muscoli delle gambe, astenia, artrite cronica.

Patologie endocrine

Con la furosemide la tolleranza al glucosio può diminuire. Nei pazienti con diabete mellito ciò può portare a deterioramento del controllo metabolico; un diabete mellito latente può manifestarsi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Possono insorgere ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi metabolica, soprattutto dopo terapia prolungata o quando vengono somministrate dosi elevate.

Pertanto è indicato il monitoraggio regolare degli elettroliti sierici (soprattutto potassio, sodio e calcio).

Può verificarsi deplezione di potassio, soprattutto a causa di una dieta povera di potassio.

In particolare, quando l'apporto di potassio viene ridotto in maniera concomitante e/o aumentano le perdite extrarenali di potassio (ad es. con vomito o diarrea cronica) può verificarsi ipokaliemia come risultato di aumentate perdite renali di potassio.

I disturbi di base (ad es. malattia cirrotica o disfunzione cardiaca), farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e alimentazione possono causare predisposizione alla deficienza di potassio. In questi casi, è necessario un adeguato monitoraggio nonché una sostituzione della terapia.

Come risultato dell'aumento delle perdite renali di sodio, può insorgere iponatriemia con i corrispondenti sintomi, in particolare se l'apporto di cloruro di sodio è limitato.

L'aumento delle perdite renali di calcio può portare a ipocalcemia, che in casi rari può indurre tetania.

Nei pazienti con aumento delle perdite renali di magnesio, in rari casi sono stati osservati tetania o aritmia cardiaca come conseguenza dell'ipomagnesiemia.

Possono aumentare i livelli di acido urico e possono verificarsi attacchi di gotta.

Con la furosemide può svilupparsi alcalosi metabolica, oppure l'alcalosi metabolica preesistente (ad es. cirrosi epatica scompensata) può aggravarsi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: condizioni di febbre; in seguito a iniezione intramuscolare possono insorgere reazioni locali quali dolore.

4.9 Sovradosaggio

Il quadro clinico del sovradosaggio acuto o cronico dipende principalmente dall'entità e dalle conseguenze della perdita di elettroliti e fluidi (ad es. ipovolemia, disidratazione emocostrazione, aritmie cardiache - incluso blocco AV e fibrillazione ventricolare) dovuta a eccessiva diuresi.

Sintomi:

I sintomi di questi disturbi includono grave ipotensione (che progredisce a shock), insufficienza renale acuta, trombosi, stati deliranti, paralisi flaccida, apatia e confusione.

Trattamento:

Ai primi segni di shock (ipotensione, sudorazione, nausea, cianosi) l'iniezione deve essere immediatamente interrotta, il paziente deve essere messo a testa in giù e assicurata la libera respirazione.

Rimpiazzo dei liquidi e correzione dello squilibrio elettrolitico; monitoraggio delle funzioni metaboliche e mantenimento del flusso dell'urina.

Trattamento medicinale in caso di shock anafilattico: diluire 1 ml di soluzione di adrenalina 1:1000 in 10 ml e iniettare lentamente 1 ml della soluzione (corrispondente a 0,1 mg di adrenalina), controllare il polso e la tensione e monitorare eventuali aritmie. Se necessario, la somministrazione di adrenalina può essere ripetuta. Successivamente, iniettare un glucocorticoide per via endovenosa (ad es. 250 mg di metilprednisolone), ripetendolo se necessario.

Per i bambini adattare i dosaggi summenzionati per i bambini, in base al peso corporeo.

Correggere l'ipovolemia con i mezzi disponibili e integrare con ventilazione artificiale, ossigeno e, in caso di shock anafilattico, con antiistaminici.

Non sono noti antidoti specifici per la furosemide. Se si verifica sovradosaggio durante il trattamento parenterale, in linea di principio il trattamento consiste in una terapia di follow-up e di supporto. L'emodialisi non accelera l'eliminazione della furosemide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: CO3C A01

La furosemide è un diuretico forte ad azione rapida. Da un punto di vista farmacologico, la furosemide inibisce il sistema di co-trasporto (riassorbimento) dei seguenti elettroliti Na^+ , K^+ e 2Cl^- , collocati nella membrana cellulare luminale sulla branca ascendente dell'ansa di Henle. Di conseguenza, l'efficienza della furosemide dipende dal farmaco che raggiunge il lume tubulare attraverso un meccanismo di trasporto anionico. L'effetto diuretico dà luogo all'inibizione del riassorbimento del sodio cloruro in questo segmento dell'ansa di Henle. Ne risulta che la frazione di sodio escreto può salire al 35% della filtrazione glomerulare di sodio. Gli effetti secondari dell'aumento dell'eliminazione del sodio sono: aumento della escrezione urinaria e aumento della secrezione distale di potassio nel tubulo distale. Aumentata anche l'escrezione di sali di calcio e magnesio.

La furosemide inibisce il meccanismo della macula densa e induce la stimolazione dose-dipendente del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

In caso di insufficienza cardiaca, la furosemide induce una riduzione del precarico cardiaco (attraverso l'allargamento della capacità dei vasi sanguigni). Questo effetto vascolare precoce sembra essere mediato dalle prostaglandine e suppone un'adeguata funzione renale con l'attivazione del sistema renina-angiotensina e una sintesi intatta delle prostaglandine. A causa del suo effetto natriuretico, la furosemide riduce la reattività vascolare alla catecolamina che viene incrementata nei pazienti ipertesi.

L'effetto diuretico della furosemide si manifesta entro 15 minuti dalla somministrazione endovenosa.

Negli individui sani ai quali è stata somministrata furosemide (dosi tra 10 e 100 mg) è stato riscontrato un aumento dose-dipendente nella diuresi e nella natriuresi. La durata dell'azione negli individui sani dopo somministrazione di una dose endovenosa di 20 mg di furosemide è di circa 3 ore e da 3 a 6 ore, quando viene somministrata una dose orale di 40 mg.

Nei pazienti malati, la relazione tra concentrazione tubulare di furosemide libera e furosemide legata (determinata attraverso la velocità di escrezione dell'urina) e il suo effetto natriuretico viene tradotto in un grafico sigmoide, con una velocità di escrezione effettiva minima di circa 10 microgrammi al minuto. Di conseguenza, un'infusione continua di furosemide è più efficace di iniezioni continue in bolo. Al di sopra di una certa dose somministrata in bolo, gli effetti del farmaco non aumentano in maniera significativa. L'efficacia della furosemide viene diminuita nei casi di ridotta secrezione tubulare o nei casi di legame intratubulare del farmaco con l'albumina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il volume di distribuzione della furosemide è 0,1-1,2 litri per kg di peso corporeo. Il volume di distribuzione può essere incrementato a seconda della malattia concomitante. Il legame con le proteine (principalmente con l'albumina) è maggiore del 98%.

Eliminazione

La furosemide viene eliminata principalmente nella forma non coniugata, principalmente mediante secrezione nel tubo prossimale. Dopo la somministrazione endovenosa, dal 60% al 70% della furosemide viene eliminato in questa maniera. Il metabolita glucuronico della furosemide rappresenta dal 10% al 20% delle sostanze ritrovate nelle urine. La dose rimanente viene eliminata nelle feci, probabilmente dopo secrezione biliare. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita plasmatica della furosemide varia da 1 a 1,5 ore.

La furosemide viene escreta nel latte materno. Attraversa la barriera placentare trasferendosi lentamente al feto. La furosemide raggiunge concentrazioni simili nella madre, nel feto e nel neonato.

Compromissione renale

In caso di compromissione renale, l'eliminazione della furosemide e la sua emivita aumenta. Nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, l'emivita media è di 9,7 ore. In numerose disfunzioni multiorgano l'emivita può variare da tra 20 e 24 ore.

Nei casi di sindrome nefrosica, la minor concentrazione di proteine plasmatiche porta a maggiori concentrazioni di furosemide non legata. D'altro canto, l'efficacia della furosemide viene ridotta in questi pazienti, a causa del legame con l'albumina intratubulare.

La furosemide è scarsamente dializzata nei pazienti sottoposti a emodialisi, dialisi peritoneale e CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica).

Compromissione epatica

In caso di compromissione epatica, l'emivita della furosemide aumenta dal 30% al 90%, principalmente a causa di un maggior volume di distribuzione. L'eliminazione biliare può essere ridotta (fino al 50%). In questo gruppo di pazienti, c'è una variabilità più ampia dei parametri farmacocinetici.

Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione grave, pazienti anziani

L'eliminazione della furosemide è più lenta a causa della funzione renale ridotta nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, grave ipertensione o nei pazienti anziani.

Bambini nati prematuri e neonati

A seconda della maturità dei reni, l'eliminazione della furosemide può essere lenta. Nel caso di bambini con insufficiente capacità di glucuronidazione, anche il metabolismo del farmaco è ridotto. Nei neonati nati a termine, l'emivita è generalmente inferiore alle 12 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di tossicità ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogeno.

In studi di tossicologia riproduttiva, nei feti dei ratti sono state osservate numero ridotto di glomeruli differenziati, anomalie scheletriche di scapola, omero e costole (indotte da ipokaliemia) nonché idronefrosi nei feti dei topi e dei conigli dopo somministrazione di dosi elevate.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido
Sodio cloruro
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La furosemide non deve essere miscelata con soluzioni fortemente acide (pH minore di 5,5), come soluzioni che contengono acido ascorbico, noradrenalina e adrenalina, a causa del rischio di precipitazione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto finito

2 anni

Dopo la prima apertura: una volta aperto il prodotto deve essere usato immediatamente.

Dopo diluizione: La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C, protetto dalla luce solo con soluzione alcalina neutra e debole.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni

prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere maggiori di 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le fiale nel cartone esterno per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro ambrato di tipo 1 contenenti 2 ml o 5 ml di prodotto.

Confezioni:

25 x 2 ml fiale oppure

25 x 5 ml fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Diretif 10 mg/ml soluzione iniettabile può essere miscelato con una soluzione alcalina neutra e debole con pH tra 7 e 10, come sodio cloruro 0,9% o Ringer lattato soluzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il prodotto contenente particelle visibili non deve essere utilizzato. Monouso, eliminare qualunque residuo dopo l'uso.

La soluzione di Diretif 10 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere miscelata con altri farmaci nel flacone di iniezione.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clarif Lifesciences (UK) Limited

Crewe Hall, Golden Gate Lodge, Crewe, Cheshire, CW1 6UL

Regno Unito.

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

Diretif, 10 mg/ml soluzione iniettabile - 25 fiale da 2 ml AIC n. 039004015/M

Diretif, 10 mg/ml soluzione iniettabile - 25 fiale da 5 ml AIC n. 039004027/M

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/05/2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2011