RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LASIX 10 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Furosemide: 1g per un flacone di 100 ml.

1 ml di soluzione contiene 10 mg di furosemide.

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, giallo tramonto FCF (E110), etanolo, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

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 o 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

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

La posologia e la durata del trattamento devono essere stabilite dal medico curante caso per caso e soprattutto in base al successo conseguito dal trattamento, e non devono essere modificate senza sua esplicita autorizzazione. Se non diversamente prescritto, per il dosaggio ci si attenga ai seguenti orientamenti:

Trattamento degli edemi causati da cardiopatie, epatopatie o nefropatie:

Adulti
Si somministra in genere una dose iniziale pari a 40 mg di Lasix. Se non si dovesse ottenere una diuresi ritenuta sufficiente, dopo 6 ore la dose singola può essere portata ad 80 mg di Lasix; se la diuresi dovesse continuare ad essere insufficiente, dopo altre 6 ore la dose verrà aumentata a 160 mg di Lasix. Se necessario, e sotto attento controllo clinico, in casi eccezionali si possono somministrare dosi iniziali di oltre 200 mg di Lasix. Di regola la dose quotidiana di mantenimento ammonta a 40 - 80 mg di Lasix.
La perdita di peso conseguente al potenziamento della diuresi non deve superare il valore di 1 kg/die.

Popolazione pediatrica
Si somministrano in genere 1 (fino a 2) mg/kg/die, non superando comunque i 40 mg/die;

Trattamento degli edemi dovuti ad ustioni:

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Adulti
La dose giornaliera e/o singola può essere compresa fra i 40 ed i 100 mg; in casi eccezionali e in presenza di una limitata funzionalità renale si possono somministrare fino a 250 mg di Lasix. L'eventuale ipovolemia intravasale deve essere compensata prima di avviare la terapia con Lasix.

Popolazione pediatrica
La mancanza di adeguate conoscenze in campo pediatrico non consente di formulare alcuna indicazione posologica adatta per la somministrazione ai bambini.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa:

Adulti
Lasix può essere utilizzato da solo o in associazione ad altri farmaci antipertensivi. **Nel caso di associazione con farmaci ipotensivi la posologia deve essere opportunamente regolata al fine di evitare fenomeni di potenziamento eccessivo.** La dose di mantenimento è da 20 mg a 40 mg al giorno. Nell'ipertensione associata a insufficienza renale cronica, possono essere richieste dosi più elevate.

Popolazione pediatrica
La mancanza di adeguate conoscenze in campo pediatrico non consente di formulare alcuna indicazione posologica adatta per la somministrazione ai bambini.

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 cirrosi epatica e in quelli con insufficienza renale e epatica concomitante. La risposta alla furosemide risulta diminuita nei pazienti con cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Il Lasix deve essere assunto a digiuno.

Per il rispetto della posologia indicata per gli adulti alla confezione è allegato un misurino, su cui è riportata una scala graduata per 20-40-60-80 mg di prodotto; il suo impiego è previsto per dosaggi a partire da 20 mg.

Misurino graduato:
- *20 mg di furosemide corrispondono a 2 ml di soluzione orale*
- *40 mg di furosemide corrispondono a 4 ml di soluzione orale*
- *60 mg di furosemide corrispondono a 6 ml di soluzione orale*
- *80 mg di furosemide corrispondono a 8 ml di soluzione orale*

Per poter assicurare l'esatta osservazione delle raccomandazioni posologiche nei bambini, allegato alla confezione trovasi un contagocce con scala di graduazione per mg suddivisa da 4 a 10 mg; l'impiego del contagocce consente di graduare la quantità necessaria di Lasix fra 1 e 10 mg. Per dosi inferiori a 4 mg è necessario riempire il contagocce e far gocciolare il Lasix in quantità di 1 mg.
Il contagocce, avvitato sul flacone, funge da chiusura dello stesso.

Contagocce:
- *4 mg di furosemide corrispondono a 0.4 ml di soluzione orale*
- *5 mg di furosemide corrispondono a 0.5 ml di soluzione orale*
- *6 mg di furosemide corrispondono a 0.6 ml di soluzione orale*
- *7 mg di furosemide corrispondono a 0.7ml di soluzione orale*
- *8 mg di furosemide corrispondono a 0.8 ml di soluzione orale*
- *9 mg di furosemide corrispondono a 0.9 ml di soluzione orale*
- *10 mg di furosemide corrispondono a 1.0 ml di soluzione orale*

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti con allergia ai sulfamidici (ad esempio antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide;
- ipovolemia o disidratazione;
- insufficienza renale con oliguria o anuria che non risponde alla furosemide;
- ipopotassiemia;
- iposodiemia;
- precoma o coma, associati ad encefalopatia epatica;
- sovradosaggio da digitale;
- morbo di Addison;
- primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

É 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 Lasix 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 esempio 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
- pazienti con sindrome epatorenale, ad esempio con insufficienza renale funzionale associata a grave epatopatia;
- malattia surrenalica (vedere paragrafo 4.3 - controindicazione nella malattia di Addison

- pazienti con ipoproteinemia, ad esempio 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 nefrocalcinosi/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, quando si verifica una ulteriore significativa eliminazione di liquidi (ad esempio a seguito di vomito, diarrea o intensa sudorazione.
Ipovolemia, disidratazione e qualsiasi alterazione significativa del bilancio elettrolitico ed acido-basico devono essere corretti. Questo può richiedere una transitoria sospensione della somministrazione di furosemide.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sebbene l'impiego di Lasix porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria adeguata correzione farmacologica.
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.

Il Lasix 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

Sodio
Questo medicinale contiene 4,525 mmol di sodio per 100 ml di Lasix, corrispondenti a 104 mg di sodio per 100 ml di Lasix.
Per una dose singola di 20 mg di furosemide (2 ml di Lasix) questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente senza sodio.
Per una dose massima giornaliera di 250 mg di furosemide (25 ml di Lasix) questo medicinale contiene 26mg di sodio, equivalente a 1,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Etanolo
Questo medicinale contiene 10 g di alcol (etanolo) in 100 ml di soluzione di Lasix.
Una dose singola equivalente a 20 mg di furosemide e 2 ml di soluzione, contiene 200 mg di etanolo, pari a 5 ml di birra e a 2 ml di vino.
Una dose massima di 40 mg di furosemide (4 ml di questo medicinale) somministrato ad un bambino di 15 Kg comporterebbe un'esposizione a 27 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 4,4 mg/100 ml.
Una dose massima di 250 mg di furosemide (25 ml di questo medicinale) somministrato ad un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 36 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 5,9 mg/100 ml.
Per confronto per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, il BAC è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.
La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini con attività metabolica bassa e immatura.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato
Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Sorbitolo
Questo medicinale contiene 35 g di sorbitolo per 100 ml di soluzione.
L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.
Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.
Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Giallo tramonto FCF (E110)
Questo medicinale contiene E110: può causare reazioni allergiche.

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.

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 esempio 40 mg a pazienti con funzionalità renale normale) ed in presenza di un bilancio idrico positivo, quando la furosemide viene impiegata per ottenere una diuresi forzata durante trattamento con cisplatino.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia) possono incrementare la tossicità di alcuni farmaci (ad esempio 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 o alle altre terapie concomitanti.

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

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

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

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

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale. Si raccomanda il monitoraggio dell'effetto diuretico della furosemide quando viene iniziata o modificata la dose della terapia concomitante con aliskiren.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Nel primo trimestre di gravidanza Lasix non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Lasix 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Alcune reazioni avverse (ad esempio 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 esempio 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: ≥ 1/10; Comune: ≥ 1/100 e < 1/10; Non comune: ≥ 1/1.000 e < 1/100; Rara: ≥ 1/10.000 e < 1/1.000; Molto rara: < 1/10.000; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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	Alterazioni elettrolitiche (comprese quelle sintomatiche); 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso	Comuni	Encefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare
	Non comuni	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale
	Rari	Parestesie
	Non nota	Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica 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, 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	Non comuni	Crampi muscolari, tetania, miastenia

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tessuto connettivo	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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.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 esempio ipovolemia, disidratazione, emoconcentrazione, aritmie cardiache (comprendendo blocco A-V e fibrillazione ventricolare). I sintomi di questi disturbi sono costituiti da ipotensione grave (fino allo shock), insufficienza renale acuta, trombosi, stati di delirio, paralisi flaccida, apatia e stato confusionale.

Non è noto alcun antidoto specifico per la furosemide. Se l'assunzione del farmaco ha appena avuto luogo, si può tentare di limitare l'assorbimento sistemico del principio attivo mediante provvedimenti come la lavanda gastrica o tali da ridurre l'assorbimento (ad esempio carbone attivo).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La biodisponibilità nel volontario sano è di circa 50% - 70% per le compresse e circa 80% per la soluzione orale. Nei pazienti, la biodisponibilità del farmaco è influenzata da vari fattori comprese le patologie sottostanti e può essere ridotta al 30% (ad esempio. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 DL_{50} 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 DL_{50} 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, sorbitolo liquido non cristallizzabile, glicerolo, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, giallo chinolina (E104), giallo tramonto FCF (E110), aroma arancia, etanolo 96 per cento ed acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo l'apertura il prodotto rimane stabile per 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro scuro da 100 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per stabilire l'esatta posologia al flacone è allegato un misurino dosatore (per gli adulti) ed un contagocce (per i bambini). Il contagocce, avvitato sul flacone, funge da chiusura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

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

A.I.C. n. 023993052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 14 Settembre 1995
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LASIX 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 25 mg di furosemide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.
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 o 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 cirrosi epatica e in quelli con insufficienza renale e epatica concomitante. La risposta alla furosemide risulta diminuita nei pazienti con cirrosi epatica.

Modalità di somministrazione
Il Lasix deve essere assunto a digiuno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- I pazienti con allergia ai sulfamidici (ad esempio antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide
- Ipovolemia o disidratazione;
- Insufficienza renale con oliguria o anuria che non risponde alla furosemide;
- ipopotassiemia;
- iposodiemia;
- precoma o coma, associati ad encefalopatia epatica;
- sovradosaggio da digitale;
- morbo di Addison
- primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

É 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 Lasix 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 esempio 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
- pazienti con sindrome epatorenale, ad esempio con insufficienza renale funzionale associata a grave epatopatia;
- malattia surrenalica (vedere paragrafo 4.3) - controindicazione nella malattia di Addison;
- pazienti con ipoproteinemia, ad esempio 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 nefrocalcinosi/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, quando si verifica una ulteriore significativa eliminazione di liquidi (ad esempio a seguito di vomito, diarrea o intensa sudorazione).
Ipovolemia, disidratazione e qualsiasi alterazione significativa del bilancio elettrolitico ed acido-basico devono essere corretti. Questo può richiedere una transitoria sospensione della somministrazione di furosemide.
Sebbene l'impiego di Lasix porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria adeguata correzione farmacologica.

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

Uso concomitante con risperidone

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Il Lasix 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
Lasix 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.

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 esempio 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I pazienti in terapia diuretica possono presentare ipotensione grave e compromissione della funzionalità renale, compresi casi di insufficienza renale, particolarmente in concomitanza con la prima somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dei recettori dell'angiotensina II o la prima volta che se ne aumentano le dosi. Si deve prendere in considerazione l'opportunità di sospendere provvisoriamente la somministrazione di furosemide o, quanto meno, di ridurne 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 esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia) possono incrementare la tossicità di alcuni farmaci (ad esempio 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 antipertensiva, 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 esempio adrenalina, noradrenalina) possono essere diminuiti. Gli effetti dei miorilassanti curaro-simili o della teofillina possono essere aumentati.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale. Si raccomanda di monitorare l'effetto diuretico della furosemide quando viene iniziata o modificata la dose della terapia concomitante con aliskiren.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Lasix non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Lasix 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

Alcune reazioni avverse (ad esempio 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 esempio 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: ≥ 1/10; Comune: ≥ 1/100 e < 1/10; Non comune: ≥ 1/1.000 e < 1/100; Raro: ≥ 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	Alterazioni elettrolitici (compresi quelli sintomatici); disidratazione e ipovolemia specialmente in pazienti anziani
	Comuni	Iposodiemia, ipocloremia, ipopotassiemia, iperuricemia e gotta

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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
	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, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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

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

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non è noto alcun antidoto specifico per la furosemide. Se l'assunzione del farmaco ha appena avuto luogo, si può tentare di limitare l'assorbimento sistemico del principio attivo mediante provvedimenti come la lavanda gastrica o tali da ridurre l'assorbimento (ad esempio 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, saluretico di sintesi, determina aumento dell'eliminazione idrica e sodica persino nei casi in cui la filtrazione glomerulare è fortemente limitata.
L'effetto natriuretico è dose-dipendente e pertanto la furosemide permette di ottenere diuresi guidata; l'eliminazione urinaria di potassio è invece notevolmente limitata. Ne consegue che il rapporto sodio-potassio risulta estremamente favorevole.
L'effetto diuretico a seguito di somministrazione orale inizia entro la prima ora e perdura 4 - 6 ore; con la somministrazione 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 esempio nella sindrome nefrosica).
La furosemide possiede un elevato legame alle proteine plasmatiche (più del 98%), principalmente all'albumina.
La 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 DL_{50} 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 DL_{50} 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, amido pregelatinizzato, lattosio, talco, silice colloidale anidra e 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 proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati; 30 compresse da 25 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

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

A.I.C. n.: 023993013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 1965
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LASIX 250 mg/25 ml soluzione per infusione
LASIX 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione
Una fiala contiene 266,6 mg di furosemide sodico corrispondenti a 250 mg di furosemide.

Lasix 500 mg compresse
Una compressa contiene 500 mg di furosemide.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Compresse divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'impiego delle preparazioni di Lasix da 250 mg/25 ml soluzione per infusione e da 500 mg compresse 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. Il Lasix è comunque indicato in caso di insufficiente controllo dell'edema, nei pazienti refrattari alla terapia corticosteroidea o nei casi in cui quest'ultima è controindicata;
- insufficienza renale cronica senza ritenzione di liquidi. In questi pazienti è possibile il tentativo terapeutico con Lasix; 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

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione

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

La velocità dell'infusione deve sempre essere regolata in modo che non siano somministrati più di 4 mg di furosemide/min.
Il pH della soluzione per infusione pronta per l'uso non deve essere inferiore a 7, perché in soluzione acida la furosemide può precipitare.
La soluzione di furosemide non deve essere infusa insieme ad altri farmaci.

Se la dose test di 40 - 80 mg di furosemide, somministrata per via i.v. lenta (2 - 5 min. circa), non determina significativo incremento della diuresi entro 30 min., può essere iniziato il trattamento infusivo con Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il contenuto di 1 fiala di Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione deve essere diluito in 250 ml di soluzione isotonica di Ringer o di altra soluzione isotonica neutra od alcalina.
Tenendo presente la velocità di infusione prescritta, in questo caso (250 mg in 275 ml) la durata dell'infusione è di circa 1 ora. Se il paziente risponde a questa dose si deve rilevare aumento della diuresi già durante l'infusione. Dal punto di vista terapeutico si cercherà di ottenere l'aumento della diuresi di almeno 40 - 50 ml/ora.

Se non si ottiene soddisfacente aumento della diuresi con la prima dose di Lasix, un'ora dopo la fine della prima infusione se ne praticherà una seconda con 2 fiale di Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione (500 mg in 50 ml), diluendone il contenuto con appropriata soluzione per infusione ed adeguando il volume dell'infusione allo stato di idratazione del paziente. La durata dell'infusione verrà sempre regolata dalla possibilità di infondere al massimo 4 mg/min. di principio attivo.
Nel caso che anche con questa dose la diuresi non fosse quella desiderata, un'ora dopo il termine della seconda infusione se ne potrà effettuare una terza con 4 fiale di Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione (1000 mg in 100 ml). Per il volume totale della soluzione di infusione, nonché per la velocità di somministrazione, valgono le direttive indicate in precedenza. Se anche con questa dose non si ottiene effetto diuretico soddisfacente, si dovrà considerare la possibilità di passare alla dialisi.

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

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.

Mantenimento dell'escrezione di liquidi nell'insufficienza renale acuta
Ipovolemia, ipotensione e significativi squilibri elettrolitici e acido-base devono essere corretti prima di iniziare la terapia con furosemide. Si raccomanda che il trasferimento dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale venga effettuato il prima possibile.

Modalità di somministrazione

Le soluzioni per infusione contenenti furosemide devono essere impiegate immediatamente dopo la preparazione. La furosemide e.v. deve essere infusa lentamente, senza superare la velocità di 4 mg/minuto. Nei pazienti, nei quali è presente grave alterazione della funzionalità renale (creatinina nel siero > 5 mg/dL) si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 2,5 mg per minuto.

Lasix 500 mg compresse

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 Lasix 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Lasix 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 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.

Modalità di somministrazione
Si consiglia di ingerire le compresse di Lasix 500 mg con un po' di liquido in coincidenza della colazione al mattino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. I pazienti con allergia ai sulfamidici (ad esempio antibiotici sulfamidici o sulfaniluree) possono manifestare sensibilità crociata alla furosemide.

- Ipovolemia o disidratazione;
- insufficienza renale con oliguria o anuria che non risponde alla furosemide;
- ipopotassiemiamia;
- iposodiemia;
- precoma o coma, associati ad encefalopatia epatica;
- sovradosaggio da digitale;
- morbo di Addison;
- primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione non deve essere impiegato per iniezioni e.v., ma soltanto per infusione venosa lenta mediante pompe per il controllo del volume o della velocità di infusione, in modo da ridurre il rischio di sovradosaggio accidentale.

Lasix 500 mg compresse 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.

Lasix 250 mg/25ml soluzione per infusione e compresse da 500 mg sono state preparate per essere somministrate esclusivamente a pazienti con funzionalità renale fortemente limitata.
É 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento con Lasix 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 esempio 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 esempio con insufficienza renale funzionale associata a grave epatopatia;
- pazienti con ipoproteinemia, ad esempio 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 nefrocalcinosi/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, quando si verifica una ulteriore significativa eliminazione di liquidi (ad esempio a seguito di vomito, diarrea o intensa sudorazione).
Ipovolemia, disidratazione e qualsiasi alterazione significativa del bilancio elettrolitico ed acido-basico devono essere corretti. Questo può richiedere una transitoria sospensione della somministrazione di furosemide.
Sebbene l'impiego di Lasix porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria adeguata correzione farmacologica.
È consigliabile effettuare anche regolari controlli della glicemia, della glicosuria e, dove necessario, del metabolismo dell'acido urico.

<u>Uso concomitante con risperidone</u>
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.

Il Lasix 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Una fiala di **Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione** può contenere al massimo 0,83 mmol di sodio, pari a 19,1 mg di sodio. Una dose massima giornaliera (7 fiale) può contenere al massimo 5,81 mmol di sodio, pari a 133,6 mg di sodio equivalente a 6,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Lasix 500 mg compresse contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente senza sodio.
Lasix 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.

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.

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 esempio 40 mg a pazienti con funzionalità renale normale) ed in presenza di un bilancio idrico positivo, quando la furosemide viene impiegata per ottenere una diuresi forzata durante trattamento con cisplatino.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia) possono incrementare la tossicità di alcuni farmaci (ad esempio 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 antipertensiva, 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 o alle altre terapie concomitanti.

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

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

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

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

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale. Si raccomanda di monitorare l'effetto diuretico della furosemide quando viene iniziata o modificata la dose della terapia concomitante con aliskiren.
L'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via endovenosa non è stato indagato.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Lasix non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Lasix può essere utilizzato, ma solo nei casi di impellente necessità clinica. Un trattamento durante la 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

Alcune reazioni avverse (ad esempio 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 esempio 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: ≥ 1/10; Comune: ≥ 1/100 e < 1/10; Non comune: ≥ 1/1.000 e < 1/100; Raro: ≥ 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	Alterazioni 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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
	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, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo
http://www.aifa.gov.it/content/segnalazione-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 esempio ipovolemia, disidratazione, emoconcentrazione, aritmie cardiache (comprendendo blocco A-V e fibrillazione ventricolare). I sintomi di questi disturbi sono costituiti da ipotensione grave (fino allo shock), insufficienza renale acuta, trombosi, stati di delirio, paralisi flaccida, apatia e stato confusionale.

Non è noto alcun antidoto specifico per la furosemide. Se l'assunzione del farmaco ha appena avuto luogo, si può tentare di limitare l'assorbimento sistemico del principio attivo mediante provvedimenti come la lavanda gastrica o tali da ridurre l'assorbimento (ad esempio 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.

Il Lasix 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.

L'effetto diuretico a seguito di somministrazione orale inizia entro la prima ora e perdura 4 - 6 ore; con l'infusione endovenosa 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 esempio nella sindrome nefrosica).

Furosemide possiede un elevato legame alle proteine plasmatiche (più del 98%), principalmente all'albumina.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Lasix 500 mg compresse 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 DL_{50} 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 DL_{50} 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione
Mannitolo ed acqua per preparazioni iniettabili.

Lasix 500 mg compresse
Amido di mais, lattosio monoidrato, cellulosa polvere, carbossimetilamido sodico (Tipo C), talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato e giallo chinolina E 104.

6.2 Incompatibilità

La furosemide, quale derivato dell'acido antranilico, è solubile in ambiente alcalino. La soluzione di Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione contiene infatti il sale sodico di furosemide; tale soluzione ha pH circa 9 e non ha effetto tampone.

A valori di pH inferiori a 7 il principio attivo può precipitare e pertanto, per la somministrazione per infusione, la soluzione di Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione può essere miscelata soltanto con soluzioni debolmente alcaline o neutre, con modesta capacità tampone: ad esempio la soluzione isotonica di cloruro di sodio o la soluzione di Ringer.

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

Il Lasix non deve essere comunque associato ad altri farmaci nella stessa siringa.

Una volta diluito, si raccomanda di utilizzare la soluzione prima possibile.

6.3 Periodo di validità

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione
3 anni

Lasix 500 mg compresse
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione
Fiale di vetro neutro, colorato; 5 fiale.

Lasix 500 mg compresse
Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati; 20 compresse da 500 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione
Le fiale sono provviste di collarino a rottura prestabilita.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

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

Lasix 250 mg/25 ml soluzione per infusione, 5 fiale A.I.C. n.: 023993049
Lasix 500 mg compresse, 20 compresse A.I.C. n.: 023993037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Febbraio 1983
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco