

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seguril 20 mg/2 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla de 2 ml contiene 21,328 mg de furosemida de sodio, equivalentes a 20 mg de furosemida.

Se presenta en solución acuosa inyectable, a una concentración de 10 mg/ml de furosemida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ampolla (2 ml) contiene 7,36 mg (0,32 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente y prácticamente incolora.

El pH de la solución es aproximadamente 9. Osmolalidad: 270 a 300 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis), y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Edema de pulmón (su administración se efectúa conjuntamente con otras medidas terapéuticas).
- Oliguria derivada de complicaciones del embarazo (gestosis) tras compensación de la volemia.
- Como medida coadyuvante en el edema cerebral.
- Edemas subsiguientes a quemaduras.
- Crisis hipertensivas, junto a otras medidas hipotensoras.
- Mantenimiento de la diuresis forzada en intoxicaciones.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Principios generales

La duración del tratamiento depende de la indicación y es determinada por el médico en función del individuo.

Las vías de administración son: vía intravenosa o intramuscular.

La sustancia activa furosemida se administrará por vía intravenosa únicamente cuando la administración oral no sea posible o no sea efectiva (p. ej. si la absorción intestinal está alterada), o bien cuando sea necesario un rápido efecto. La administración intramuscular se restringirá a casos excepcionales cuando la administración oral o intravenosa no sean posibles. No se recomienda esta vía en situaciones agudas como edema pulmonar. Si se utiliza la vía intravenosa, se recomienda cambiar en cuanto sea posible al tratamiento por vía oral.

La dosis de furosemida utilizada debe ser la dosis más baja que sea suficiente para producir el efecto deseado.

- En adultos, la dosis diaria máxima recomendada de furosemida es de 1500 mg, aunque en casos excepcionales se puede llegar a 2000 mg.

Para obtener la eficacia óptima e inhibir la contrarregulación, generalmente se prefiere una perfusión continua de furosemida frente a repetidas inyecciones en bolo.

Cuando no es factible la perfusión continua de furosemida para el tratamiento de seguimiento, después de una o varias dosis de bolo agudo, es preferible instaurar un régimen de seguimiento con dosis bajas administradas a intervalos cortos (aprox. 4 horas) en lugar de un régimen con altas dosis de bolo a intervalos largos.

Recomendaciones posológicas especiales

Adultos

- La dosis de la sustancia activa furosemida para adultos, generalmente, se basa en las siguientes directivas:

- **Edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva crónica**

La dosis oral inicial recomendada es de 20 a 80 mg diarios. Si fuese necesario, ésta se puede ajustar en función de la respuesta. Se recomienda que la dosis diaria sea administrada en dos o tres tomas.

- **Edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva aguda**

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg administrados como inyección en bolo intravenoso. Si fuese necesario la dosis puede ser ajustada en función de la respuesta.

- **Edema asociado a insuficiencia renal crónica**

La respuesta natriurética a furosemida depende de una serie de factores, incluyendo la gravedad de la insuficiencia renal y el equilibrio de sodio, y, por lo tanto, el efecto de la dosis no se puede predecir con certeza. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la dosis debe ser cuidadosamente ajustada para que la pérdida inicial de fluido sea gradual. Para adultos, ésta será la dosis que produzca una pérdida de peso corporal diaria de aproximadamente 2 kg (aproximadamente 280 mmol Na⁺) diarios.

La dosis oral inicial recomendada es de 40 a 80 mg diarios. En caso necesario ésta será ajustada en función de la respuesta. La dosis diaria total debe ser administrada como una única toma o dividida en dos tomas.

En pacientes dializados, la dosis habitual de mantenimiento es de 250 mg a 1500 mg diarios.

En el tratamiento intravenoso, la dosis de furosemida debe ser determinada empezando con una perfusión intravenosa continua de 0,1 mg por minuto e incrementando luego gradualmente la velocidad cada media hora en función de la respuesta.

- **Mantenimiento de la excreción en la insuficiencia renal aguda**

Antes de comenzar la administración de furosemida debe corregirse la hipovolemia, hipotensión y los desequilibrios ácido-base y electrolíticos. Es recomendable que el paso de vía intravenosa a oral sea llevado a cabo lo más pronto posible.

La dosis inicial recomendada es 40 mg administrados en inyección intravenosa. Si esto no conduce al incremento deseado en la excreción de fluidos, deberá administrarse furosemida en perfusión intravenosa continua, empezando con una velocidad de 50 mg a 100 mg por hora.

- **Edema asociado a síndrome nefrótico**

La dosis oral inicial recomendada es de 40 a 80 mg diarios. Si fuese necesario la dosis debe ser ajustada en función de la respuesta. La dosis total diaria puede ser administrada como una toma única o dividida en varias tomas. Ver también sección 4.4.

- **Edema asociado a enfermedad hepática**

Furosemida se utiliza como suplemento al tratamiento con antagonistas de la aldosterona en los casos en los que éstos solos no sean suficientes. Para evitar complicaciones tales como intolerancia ortostática o desequilibrios electrolíticos y ácido-base o encefalopatía hepática, la dosis debe ser calculada ajustada para que la pérdida inicial de fluido sea gradual. Para adultos, ésta será la dosis que produzca una pérdida de peso corporal diaria de aproximadamente 0,5 kg.

La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Ésta será ajustada, si fuese necesario, en función de la respuesta. La dosis diaria puede ser administrada en una única toma o dividida en varias tomas. Si el tratamiento intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial única será de 20 mg a 40 mg.

- **Hipertensión**

Furosemida puede ser utilizada sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

La dosis oral de mantenimiento habitual es de 20 mg a 40 mg diarios. En la hipertensión asociada a insuficiencia renal crónica, podrían requerirse dosis más altas.

- **Crisis hipertensivas**

La dosis inicial recomendada es de 20 mg a 40 mg administrados en bolo mediante inyección intravenosa. Esta dosis puede ajustarse si es necesario, de acuerdo con la respuesta obtenida.

- **Sostén de la diuresis forzada en caso de envenenamiento**

Furosemida se administra por vía intravenosa además de las perfusiones de soluciones de electrolitos. La dosis estará en función de la respuesta a furosemida. Las pérdidas de fluidos y electrolitos deben ser corregidas antes y durante el tratamiento. En caso de envenenamiento con sustancias ácidas o alcalinas, la eliminación debe ser incrementada además por la alcalinización o acidificación de la orina respectivamente.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg a 40 mg administrados por vía intravenosa.

Población pediátrica:

En niños la posología se reducirá en función del peso corporal.

La dosis diaria máxima recomendada de la sustancia activa furosemida para la administración parenteral es de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis diaria máxima de 20 mg de furosemida.

En lactantes y en niños menores de 15 años, la administración parenteral de furosemida (eventualmente perfusión lenta) solo se efectuará en casos que comporten riesgo vital.

Forma de administración

Las vías de administración de este medicamento son la vía intravenosa o intramuscular.

Furosemida intravenosa debe inyectarse o perfundirse lentamente, a una velocidad no superior a 4 mg por minuto. Por otra parte en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 5 mg/dl), se recomienda que la velocidad de perfusión no exceda a 2,5 mg por minuto.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Los pacientes alérgicos a sulfonamidas (p. ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas) pueden mostrar sensibilidad cruzada a furosemida.
- En pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- En pacientes con insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- En pacientes con hipopotasemia grave (ver sección 4.8).
- En pacientes con hiponatremia grave.
- En pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.
- En mujeres en periodo de lactancia.

Respecto al uso durante el embarazo, ver sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe asegurarse que la micción es posible.

En los pacientes con obstrucción parcial de la micción (p. ej. en pacientes con problemas en el vaciamiento de vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), un aumento en la producción de orina puede provocar o agravar la enfermedad. Por ello, estos pacientes requieren un seguimiento cuidadoso, especialmente durante los estadios iniciales del tratamiento.

El tratamiento con este medicamento necesita de supervisión médica regular. Es especialmente necesaria una monitorización cuidadosa en los siguientes casos:

- pacientes con hipotensión,
- pacientes que presenten un riesgo especial de sufrir un descenso pronunciado de la tensión arterial, p. ej. pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro,
- pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta,
- pacientes con gota,
- pacientes con síndrome hepatorenal, p. ej. insuficiencia renal asociada a enfermedad hepática grave,
- pacientes con hipoproteinemia, p. ej. asociada a síndrome nefrótico (el efecto de furosemida se podría debilitar y se podría potenciar su ototoxicidad). Se requiere un ajuste cuidadoso de la dosis,
- en niños prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis/nefrolitiasis; la función renal debe ser monitorizada y se debe realizar una ultrasonografía renal).

Generalmente se recomienda un control periódico de los niveles séricos de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento con furosemida; se requiere particularmente, un control exhaustivo de los pacientes que presenten un alto riesgo de desarrollar desequilibrio electrolítico o en casos de pérdida adicional de fluidos significativa (p. ej. debida a vómitos, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la deshidratación o la hipovolemia así como cualquier alteración significativa electrolítica y del equilibrio ácido-base. Esto podría requerir la interrupción temporal del tratamiento con furosemida.

Se requiere particular precaución y/o reducción de la dosis

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en pacientes de edad avanzada, que

estén siendo tratados con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y pacientes con otras patologías asociadas a riesgo de hipotensión.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene furosemida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Uso concomitante con risperidona

En ensayos con risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia más alta de mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media: 89 años, intervalo 75-97 años) cuando se comparaba con los pacientes tratados solo con risperidona (3,1%; edad media: 84 años, intervalo: 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; edad media 80 años, intervalo 67-90 años). El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente tiazidas utilizadas a dosis bajas) no se asoció con resultados similares.

No se ha identificado ningún mecanismo fisiopatológico para explicar estos resultados y no se observó ningún patrón consistente para la causa de muerte. Sin embargo, debe tenerse precaución y, antes de tomar la decisión de uso, deben considerarse los riesgos y beneficios de esta combinación o del tratamiento concomitante de risperidona con otros diuréticos potentes. No hubo ningún aumento en la incidencia de mortalidad entre pacientes que utilizaron otros diuréticos como tratamiento concomitante con risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo global de mortalidad y debe por lo tanto evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia (ver sección 4.3 “*Contraindicaciones*”).

Existe la posibilidad de una exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 0,32 mmol (7,36 mg) de sodio por ampolla, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

- Hidrato de cloral

En casos aislados, la administración de furosemida intravenosa en las 24 horas siguientes a la administración de hidrato de cloral podría dar lugar a rubores, ataques de sudoración, intranquilidad, náuseas, hipertensión y taquicardia. Por este motivo, no se recomienda la administración concomitante con hidrato de cloral.

- Aminoglucósidos y otros fármacos ototóxicos

Furosemida puede potenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos y la de otros medicamentos ototóxicos. Dado que esto puede conducir a daños irreversibles, estos medicamentos solo deberían utilizarse junto con furosemida si existen razones médicas que lo requieran.

Precauciones por uso concomitante

- Cisplatino

La administración concomitante de furosemida y cisplatino comporta un riesgo de aparición de efectos ototóxicos. Además, la nefrotoxicidad de cisplatino podría aumentar si furosemida no se administra a dosis bajas (p. ej. 40 mg en pacientes con función renal normal) y con equilibrio positivo de fluidos cuando se emplee para conseguir la diuresis forzada durante el tratamiento con cisplatino.

- Sucralfato

Furosemida oral y sucralfato no deben ser administrados en un intervalo menor de 2 horas entre ambos porque sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y reduce su efecto.

- Sales de litio

La furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede incrementar los niveles séricos de litio, aumentando el riesgo de la toxicidad del litio, incluyendo aumento del riesgo de los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de litio se monitoricen cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben esta combinación.

- Antihipertensores / medicamentos con potencial hipotensor

Los pacientes tratados con diuréticos pueden sufrir hipotensión grave y deterioro de la función renal, incluyendo casos de insuficiencia renal, especialmente cuando se les administran por primera vez, o por primera vez a dosis elevadas, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II. Por tanto, debe considerarse la interrupción de la administración de furosemida temporalmente o al menos la reducción de la dosis de furosemida durante tres días antes de aumentar la dosis o comenzar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II.

- Risperidona

Debe tenerse precaución y antes de tomar la decisión de uso, se deben considerar los riesgos y beneficios de la combinación o tratamiento concomitante con furosemida o con otros diuréticos potentes. Ver sección 4.4, respecto al aumento en la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que están recibiendo risperidona de forma concomitante.

- Levotiroxina

Altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas con las proteínas transportadoras y de este modo llevar a un aumento inicial transitorio de las hormonas tiroideas libres, seguido de un descenso general de los niveles totales de hormona tiroidea. Se deben monitorizar los niveles de hormona tiroidea.

Asociaciones a tener en cuenta

- Antiinflamatorios no esteroideos

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetilsalicílico podría reducir el efecto de furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos podrían causar insuficiencia renal aguda. La toxicidad de los salicilatos podría ser incrementada por furosemida.

- Fenitoína

Se podría producir una atenuación del efecto de furosemida tras la administración concomitante de fenitoína.

- Fármacos nefrotóxicos

Puede aumentar el efecto nocivo sobre los riñones de los fármacos nefrotóxicos.

- Corticosteroides, carbenoxolona, cantidades importantes de regaliz y el uso prolongado de laxantes

Pueden incrementar el riesgo de desarrollar una hipopotasemia.

- Digitálicos / inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT

Algunas alteraciones electrolíticas (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia) podrían incrementar la toxicidad de algunos medicamentos (p. ej. digitálicos y medicamentos inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT).

- Agentes antihipertensivos / diuréticos

Si se administran fármacos antihipertensivos, diuréticos, u otros fármacos con potencial hipotensor conjuntamente con furosemida, se debe prever un descenso más pronunciado en la presión arterial.

- Probenecid / metotrexato

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, al igual que furosemida, sufren secreción tubular renal significativa, pueden reducir el efecto de furosemida. Por otro lado, furosemida puede reducir la eliminación renal de estos medicamentos. En caso de tratamiento concomitante a altas dosis (en particular furosemida con alguno de los otros fármacos), se podría llegar a un incremento de los niveles séricos y por tanto a un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos debidos a furosemida o a la medicación concomitante.

- Antidiabéticos / simpaticomiméticos con efecto hipertensor

Los efectos de los medicamentos antidiabéticos y de los simpaticomiméticos con efecto hipertensor (p. ej. epinefrina y norepinefrina) se pueden reducir.

- Relajantes musculares / teofilina

Los efectos de los relajantes musculares tipo curare o de teofilina pueden incrementarse.

- Cefalosporinas

Los pacientes que reciben altas dosis de algunas cefalosporinas de forma concomitante con furosemida pueden sufrir deterioro de la función renal.

- Ciclosporina A

El uso de concomitante de ciclosporina A y furosemida está asociado a un riesgo elevado de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por furosemida y deterioro de la excreción renal de uratos por ciclosporina.

- Radiocontraste

Pacientes con alto riesgo de sufrir nefropatía por radiocontraste, tratados con furosemida experimentaron una incidencia mayor de deterioro de la función renal después de recibir radiocontraste en comparación con pacientes de alto riesgo que recibieron únicamente hidratación intravenosa previamente a recibir el radiocontraste.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Furosemida atraviesa la barrera placentaria. Furosemida no debe administrarse durante el embarazo a menos que existan razones médicas que lo requieran. El tratamiento durante el embarazo requiere monitorización del crecimiento fetal.

Furosemida pasa a la leche materna y puede inhibir la lactancia. Las mujeres no deben amamantar mientras estén en tratamiento con furosemida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que otros fármacos que modifican la tensión arterial, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o síntomas relacionados. Este hecho es especialmente importante al comienzo del tratamiento, cuando se aumente la dosis, se cambie el tratamiento o cuando se ingiera alcohol de forma concomitante.

Algunos efectos adversos (p. ej. una caída pronunciada no deseable de la tensión arterial) puede perjudicar la capacidad para concentrarse y de reacción, y, por lo tanto, constituye un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (p. ej. operar con vehículos o maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias derivan de los datos procedentes de los estudios realizados en un total de 1387 pacientes en tratamiento con furosemida, a cualquier dosis, y para cualquier indicación. Cuando la categoría de frecuencia para la misma reacción adversa era diferente, se ha seleccionado la frecuencia más alta.

Las frecuencias utilizadas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: alteraciones electrolíticas (incluyendo las sintomáticas), deshidratación, hipovolemia, en particular en pacientes de edad avanzada, nivel de creatinina en sangre elevada y nivel de triglicéridos en sangre elevado.

Frecuentes: hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, nivel de colesterol en sangre elevado, nivel elevado de ácido úrico en sangre y ataques de gota.

Poco frecuentes: alteración de la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse una diabetes mellitus latente (ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

Frecuencia no conocida: hipocalcemia, hipomagnesemia, urea en sangre elevada, alcalosis metabólica, síndrome de pseudo Bartter en el caso de uso indebido y/o uso prolongado de furosemida.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes (para perfusión intravenosa): hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

Raras: vasculitis.

Frecuencia no conocida: trombosis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: aumento del volumen de orina.

Raras: nefritis tubulointersticial.

Frecuencia no conocida:

- aumento del sodio en orina, aumento del cloro en orina, retención de orina (en pacientes con obstrucción parcial del flujo de orina, ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”),
- nefrocalcinosis/nefrolitiasis en niños prematuros (ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”),
- insuficiencia renal (ver sección 4.5 “*Interacción con otros medicamentos*”).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas.

Raras: vómitos, diarrea.

Muy raras: pancreatitis aguda.

Trastornos hepato biliares

Muy raras: colestasis, incremento de las transaminasas.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: trastornos auditivos, aunque normalmente de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (p. ej. en síndrome nefrótico) y/o tras una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida. Sordera (en ocasiones, irreversible).

Raras: tinnitus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, urticaria, erupciones, dermatitis bullosa, eritema multiforme, penfigoide, dermatitis exfoliativa, púrpura, reacción de fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones liquenoides.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p. ej. con shock).
Frecuencia no conocida: exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (ver sección 4.3 “*Contraindicaciones*”).

Raras: parestesias.

Frecuencia no conocida: mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia, dolor de cabeza.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: hemoconcentración.

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Raras: leucopenia, eosinofilia.

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: se han notificado casos de rhabdomiólisis, frecuentemente en el contexto de hipopotasemia grave (ver sección 4.3 “*Contraindicaciones*”).

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: aumento del riesgo de persistencia de un ductus arterioso permeable cuando se administra furosemida a niños prematuros durante las primeras semanas de vida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: fiebre.

Frecuencia no conocida: tras la inyección intramuscular, pueden aparecer reacciones locales como dolor en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

El cuadro clínico en la sobredosis aguda o crónica depende principalmente del alcance y consecuencias de la pérdida de líquidos y electrolitos, p. ej. hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (incluyendo bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de dichas alteraciones incluyen la hipotensión grave (progresando a shock), la insuficiencia renal aguda, trombosis, delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico de la furosemida. En caso de ingestión reciente, se puede intentar limitar la ulterior absorción sistémica del principio activo, mediante medidas tales como el lavado gástrico u otras destinadas a reducir la absorción (p. ej. carbón activo).

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico clínicamente relevantes. Esta corrección puede precisar una monitorización médica intensiva general y específica y medidas terapéuticas, junto con la prevención y tratamiento de las complicaciones graves resultantes de tales alteraciones y otros efectos sobre el organismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos de techo alto: sulfamidas, solas. Código ATC: C03CA01.

Mecanismo de acción

La furosemida es un diurético del asa que produce una diuresis de instauración rápida y corta duración. La furosemida bloquea el sistema de co-transporte de $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$, localizado en la membrana de la célula luminal de la rama ascendente del asa de Henle: la eficacia de la acción salurética de la furosemida, por consiguiente, depende del fármaco que llega a los túbulos a través de un mecanismo de transporte de aniones. La acción diurética resulta de la inhibición de la resorción de cloruro sódico en este segmento del asa de Henle. Como resultado la fracción de excreción de sodio puede alcanzar el 35% de la filtración glomerular de sodio. Los efectos secundarios de la excreción aumentada de sodio son el incremento de la excreción de orina (debido al agua unida por ósmosis) y el incremento de la secreción de potasio del túbulo distal. La excreción de iones calcio y magnesio también resulta aumentada.

La furosemida interrumpe el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular en la mácula densa, con lo que no se produce atenuación de la actividad salurética a este nivel. La furosemida da lugar a una estimulación dependiente de la dosis del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En la insuficiencia cardíaca, la furosemida produce una reducción aguda de la precarga (por dilatación de los vasos de capacitancia venosa). Este efecto vascular precoz parece mediado por prostaglandinas y presupone la adecuada función renal con activación del sistema renina-angiotensina y la síntesis intacta de prostaglandinas. Además, debido a su efecto natriurético, la furosemida reduce la reactividad vascular a las catecolaminas, la cual se halla aumentada en pacientes hipertensos.

La eficacia antihipertensora de la furosemida es atribuible al aumento de la excreción de sodio, a la reducción del volumen sanguíneo y a la reducida capacidad de respuesta de la musculatura lisa vascular a los estímulos vasoconstrictores.

Características farmacodinámicas

El efecto diurético de furosemida tiene lugar dentro de los 15 minutos siguientes a la administración intravenosa y dentro de la hora siguiente a la administración oral.

En voluntarios sanos se ha observado un incremento en la diuresis y natriuresis, dependiente de la dosis, a las dosis de 10 mg a 100 mg. En sujetos sanos, la duración de la acción es de aproximadamente 3 horas tras la dosis intravenosa de 20 mg de furosemida y 3 a 6 horas tras una dosis oral de 40 mg.

En pacientes, la relación entre las concentraciones intratubulares de furosemida libre (estimadas mediante la tasa de excreción de furosemida en orina) y su efecto natriurético presenta la forma de una curva sigmoidal con una tasa de excreción mínima eficaz de furosemida de aproximadamente 10 microgramos por minuto. Por consiguiente, la perfusión continua de furosemida es más eficaz que las inyecciones en bolo repetidas. Además, por encima de una determinada dosis en bolo del fármaco no se produce un aumento del efecto. El efecto de la furosemida se ve reducido si está disminuida la secreción tubular o la unión intratubular del fármaco a la albúmina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La furosemida se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal. El $t_{\text{máx}}$ para Seguril comprimidos es de 1 a 1,5 horas. La absorción del fármaco presenta una gran variabilidad interindividual e intraindividual.

Para los comprimidos, la biodisponibilidad de furosemida en voluntarios sanos es de aproximadamente el 50 al 70%. En pacientes, la biodisponibilidad del fármaco está influenciada por diversos factores que incluyen enfermedades subyacentes y puede estar reducida al 30% (p.ej. síndrome nefrótico).

El volumen de distribución de la furosemida es de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corporal. El volumen de distribución puede ser más elevado en función de la enfermedad subyacente.

La furosemida posee una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas (más del 98%), principalmente albúmina.

La furosemida se elimina en su mayor parte en forma inalterada, principalmente por secreción al túbulo proximal. Tras la administración intravenosa, del 60% al 70% de la dosis de furosemida se excreta por esta vía. De las sustancias recuperadas en la orina, de un 10% a un 20% está compuesto por un metabolito glucurónico de furosemida. La dosis restante se excreta en heces, probablemente tras la secreción biliar.

La vida media terminal de furosemida tras la administración intravenosa es de aproximadamente 1 a 1,5 horas.

La furosemida se elimina por la leche materna. Furosemida atraviesa la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto. Se recupera en el feto y el recién nacido en las mismas concentraciones que en la madre.

Enfermedad renal

En la insuficiencia renal la eliminación de furosemida se hace más lenta y la vida media se prolonga; la vida media terminal puede ser de hasta 24 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

En el síndrome nefrótico, la reducida concentración de proteínas en plasma da lugar a una concentración más elevada de furosemida libre. Por otra parte, la eficacia de furosemida está reducida en estos pacientes debido a su unión a la albúmina intratubular y a la secreción tubular disminuida.

La furosemida es escasamente dializable en pacientes sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal y CAPD.

Insuficiencia hepática

En la insuficiencia hepática, la vida media de furosemida se halla aumentada en un 30 a un 90%, principalmente debido al mayor volumen de distribución. Adicionalmente, en este grupo de pacientes existe una amplia variación de todos los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grave, edad avanzada

La eliminación de furosemida se hace más lenta debido a la función renal reducida, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grave y pacientes de edad avanzada.

Niños prematuros y nacidos a término

En función del grado de madurez del riñón, la eliminación de furosemida puede ser más lenta. El metabolismo del fármaco también se reduce si se ve afectada la capacidad de glucuronización en el niño. La vida media terminal es inferior a 12 horas en niños de una edad post-concepcional de más

de 33 semanas. En niños de 2 meses de edad o más, el aclaramiento terminal es el mismo que en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos observados son una expresión de una actividad farmacodinámica exagerada (cambios electrolíticos, alteraciones renales que incluyen fibrosis focal y calcificación) a niveles de exposición de dosis considerados muy elevados frente a la dosis terapéutica en humanos.

La furosemida puede interferir en los procesos de transporte en la stria vascularis del oído interno, pudiendo dar lugar a alteraciones auditivas, por lo general reversibles.

En los ensayos in vitro realizados en bacterias y células de mamíferos, se obtuvieron tanto resultados positivos como negativos. Sin embargo, únicamente se observó inducción de mutaciones génicas y cromosómicas, cuando se alcanzaron concentraciones citotóxicas de furosemida.

En ratones, al administrar una dosis considerablemente superior a la dosis terapéutica utilizada en humanos, se observó un incremento en la incidencia de adenocarcinoma mamario, aunque no así en ratas. Por otra parte, estos tumores eran morfológicamente idénticos a los tumores de aparición espontánea observados en el 2-8% de los animales de control.

Por tanto, parece improbable que esta incidencia de tumores sea de relevancia para el tratamiento en humanos. De hecho no existe evidencia de aumento de la incidencia de adenocarcinoma mamario humano después del uso de furosemida. Asimismo con estudios epidemiológicos no es posible efectuar la clasificación de carcinogenicidad de la furosemida en humanos.

La furosemida en administración oral no afectó a la fertilidad en las ratas macho y hembra a dosis diarias de 90 mg/kg de peso corporal ni en los ratones macho y hembra a dosis diarias de 200 mg/kg de peso corporal.

No se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos relevantes en distintas especies de mamíferos incluyendo ratón, rata, gato, conejo y perro, tras tratamiento con furosemida. Se ha descrito retraso de la maduración renal – reducción en el número de glomérulos diferenciados – en la progenie de ratas tratadas con 75 mg de furosemida por kg de peso corporal, durante los días 7 a 11 y 14 a 18 de la gestación.

Se han observado urolitiasis y nefrocalcinosis tras el tratamiento de niños prematuros con furosemida.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de furosemida en niños, cuando ésta se ha ingerido con la leche materna.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio,
cloruro de sodio,
agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse en la misma jeringa junto con otros medicamentos.

Seguril 20 mg/2 ml solución inyectable es una solución sin capacidad tamponante, de pH aproximadamente 9. Por ello el principio activo puede precipitar a pH menor de 7. Si la solución está diluida debe tenerse especial cuidado en asegurar que el pH de la solución sea neutro o ligeramente alcalino.

El suero salino isotónico es el diluyente adecuado. Se recomienda que la solución lista para la administración sea utilizada lo antes posible.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 5 ampollas de 2 ml (20 mg de furosemida por ampolla).

Concentración: 10 mg/ml de furosemida

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

C/Josep Pla, 2

08019 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39968

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/07/1964

Fecha de la renovación de la autorización: 01/11/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>