

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Furosemida Fresenius Kabi 20 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene 20 mg de furosemida, correspondiente a 10 mg de furosemida por ml

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 3,7 mg de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora o casi incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema y/o ascitis causado por enfermedades cardíacas o hepáticas
- Edema causado por enfermedades renales (en caso de síndrome nefrótico es esencial el tratamiento de la enfermedad principal)
- Edema pulmonar (ej. en caso de fallo cardíaco agudo)
- Crisis hipertensivas (además de otras medidas terapéuticas)

La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos que requieran una diuresis rápida y efectiva y cuando la administración oral no es viable o no es eficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Siempre debe utilizarse la mínima dosis que proporcione el efecto deseado.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico y debe ser apropiada al tipo de enfermedad y a su gravedad.

La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos en que la administración oral no es viable o no es eficiente (por ejemplo en caso de absorción enteral reducida) o cuando sea necesario un efecto rápido. Cuando se utilice la administración parenteral, se recomienda el cambio a la administración oral tan pronto como sea posible.

Para conseguir una eficacia óptima y evitar tener que contrarrestar su efecto, generalmente es preferible la perfusión continua de furosemida a la inyección repetida de bolus.

Cuando no sea posible una perfusión continua de furosemida como continuación del tratamiento, después de una o varias dosis en bolus, es preferible un régimen de continuación con dosis bajas administradas a intervalos cortos (aprox. 4 horas), que un régimen con dosis altas en bolus a intervalos largos.

La administración intravenosa de furosemida debe ser lenta; no debe excederse la velocidad de 4 mg por minuto y nunca debe darse en asociación con otros medicamentos en la misma jeringa.

La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en que no sea posible la

administración oral ni la administración intravenosa. Debe señalarse que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de situaciones agudas como el edema pulmonar.

Si no hay un consejo médico distinto, la dosis inicial recomendada para adultos y adolescentes mayores de 15 años es de 20 a 40 mg (1 o 2 ampollas) administrados vía intravenosa (o intramuscular en casos excepcionales); la dosis máxima varía en función de la respuesta individual. Si son necesarias dosis más altas, deben administrarse realizando incrementos de 20 mg y no administrarse con más frecuencia que cada 2 horas.

En adultos, la dosis máxima recomendada de furosemida es de 1.500 mg.

La pérdida de peso inducida por el aumento de diuresis no debe exceder a 1 kg/día.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (hasta 18 años de edad):

Solo se recomienda la administración intravenosa de furosemida a niños y adolescentes menores de 15 años en casos excepcionales.

La dosificación se adaptará al peso corporal, y los intervalos de dosificación recomendados van de 0,5 a 1 mg/kg peso corporal al día hasta un máximo de 20 mg como dosis máxima diaria.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con una insuficiencia grave de la función renal (*creatinina en suero > 5 mg/dl*), se recomienda que el intervalo de perfusión no sea superior a 2,5 mg por minuto.

Pacientes de edad avanzada: la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, incrementando gradualmente la dosis hasta conseguir la respuesta necesaria.

Recomendaciones especiales de dosificación

Para adultos, la dosis se basa en las siguientes situaciones:

Edema asociado a fallo cardiaco congestivo crónico y agudo

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios. Esta dosis puede ser adaptada a la respuesta del paciente si es necesario. La dosis debe administrarse en 2 o 3 dosis al día, para el fallo cardiaco congestivo crónico, y como un bolus, para el fallo cardíaco congestivo agudo.

Edema asociado a enfermedad renal

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios. Esta dosis puede ser adaptada a la respuesta del paciente si es necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis durante el día.

Si no se consigue un incremento óptimo de la excreción de líquidos, la furosemida deberá administrarse por perfusión intravenosa con una velocidad inicial de 50 mg a 100 mg por hora.

Antes de empezar con la administración de furosemida, deben corregirse la hipovolemia, la hipotensión y los desequilibrios del balance ácido-base y de electrolitos.

En pacientes dializados, las dosis de mantenimiento habituales van de 250 mg a 1.500 mg diarios.

En pacientes con síndrome nefrótico la dosis debe ser determinada con precaución, debido al riesgo a una alta incidencia de los efectos adversos.

Crisis hipertensivas (además de otras medidas terapéuticas)

La dosis inicial recomendada en crisis hipertensivas es de 20 mg a 40 mg administrados en bolus por

inyección intravenosa. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta según sea necesario.

Edema asociado a enfermedad hepática

Cuando el tratamiento intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial debe estar entre 20 mg y 40 mg. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta según sea necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis durante el día.

La furosemida puede utilizarse en combinación con antagonistas de la aldosterona en los casos en que estos agentes no sean suficientes en monoterapia. Para evitar complicaciones como la intolerancia ortostática, desequilibrios en el balance ácido-base o de electrolitos, o encefalopatía hepática, la dosis debe ser cuidadosamente ajustada para conseguir una pérdida gradual de líquido. Esta dosis puede producir en adultos una pérdida de peso corporal de 0,5 kg aproximadamente.

Edema pulmonar (en fallo cardiaco agudo):

Debe administrarse una dosis inicial de 40 mg de furosemida vía intravenosa. Si por la situación del paciente es necesario, se administrará otra inyección de 20 a 40 mg de furosemida 30-60 minutos después.

La furosemida se debe utilizar además de otras medidas terapéuticas.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con fallo renal con oligoanuria que no respondan a furosemida.

Fallo renal como resultado de la intoxicación con agentes nefrotóxicos o hepatotóxicos.

Pacientes en estado precomatoso o comatoso asociado con encefalopatía hepática.

Pacientes con hipokalemia severa (ver sección 4.8), hiponatremia severa o hipovolemia, con o sin hipotensión o deshidratación.

Pacientes con hipersensibilidad a sulfonamidas (ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas).

La furosemida está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere estrecha monitorización en caso de:

- Pacientes con obstrucción parcial de la salida de orina (ej. pacientes con hipertrofia de próstata). Se debe asegurar la excreción urinaria.
- Pacientes con hipotensión o aumento del riesgo del descenso pronunciado de la presión sanguínea (pacientes con estenosis arterial coronaria o cerebral)
- Pacientes con diabetes mellitas, manifiesta o latente, o variación de la glicemia (es necesaria la monitorización regular de los niveles de glucosa en sangre)
- Pacientes con gota e hiperuricemia (es necesaria la monitorización regular de los niveles de ácido úrico en suero)
- Pacientes con enfermedad hepática o síndrome hepatorenal (insuficiencia renal asociada a enfermedad hepática grave)
- Hipoproteïnemia (asociada a síndrome nefrótico, el efecto de la furosemida puede verse reducido y su

- ototoxicidad puede verse incrementada)
- Co-administración con sales de litio (es necesaria la monitorización de la litemia, ver sección 4.5)
 - Porfiria aguda (el uso de diuréticos se considera inseguro en porfiria aguda y se debe tener precaución)
 - Lactantes prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis / nefrolitiasis; se debe monitorizar la función renal y realizar una ecografía renal). En los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida puede aumentar el riesgo de ductus arterioso persistente de Botalli.
 - Los AINE pueden antagonizar el efecto diurético de la furosemida y otros diuréticos. El uso de AINEs con diuréticos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Se requiere precaución en la valoración de la dosis.

- Variaciones de electrolitos (ej. hipokalemia, hiponatremia)
- Variaciones en los fluidos, deshidratación, reducción del volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidad de trombosis y embolismo, particularmente en ancianos, asociado al uso de un exceso de furosemida
- Ototoxicidad (si la administración es más rápida que 4 mg/ml) – puede aumentar este riesgo si se administran concomitantemente otros componentes ototóxicos, ver sección 4.5.
- Administración de altas dosis
- Administración en pacientes con enfermedad renal progresiva y severa
- Administración con sorbitol. La administración concomitante de ambas sustancias puede conllevar a un incremento en la deshidratación (el sorbitol puede provocar una pérdida adicional de fluido por la inducción de diarrea).
- Administración en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico por la posibilidad de exacerbación o activación del LES
- Medicación que prolongue el intervalo QT
- Bebés prematuros (puede producirse nefrocalcinosis/nefrolitiasis; la función renal debe ser monitorizada y se debe realizar una ultrasonografía renal). En bebés prematuros con síndrome de insuficiencia respiratoria, el tratamiento con furosemida durante las primeras semanas de vida, puede incrementar el riesgo de conducto arterial de Botal persistente.

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.

Generalmente se recomienda la monitorización frecuente de sodio, potasio y creatinina en suero durante el tratamiento con furosemida; en pacientes con elevado riesgo de desarrollar desequilibrios de electrolitos o en casos de pérdida adicional significativa de líquidos (ej. vómitos o diarrea) se requiere una monitorización particularmente estrecha.

Debe corregirse la hipovolemia o deshidratación así como cualquier alteración del equilibrio electrolítico o ácido-base.

Fotosensibilidad:

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazidas (ver sección 4.8). Se recomienda retirar el tratamiento si aparece reacción de fotosensibilidad. Si se considera necesaria la re-administración de tiazida, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a UVA artificial.

Deportistas:

Los deportistas deben estar en alerta, debido a que este medicamento contiene un principio activo que puede dar una reacción positiva al test 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 consecuente 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”).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 3,7 mg de sodio por ml, lo que equivale al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

Litio

Los niveles de excreción de litio pueden verse reducidos por la furosemida, resultando en un incremento del efecto cardiotóxico y de la toxicidad del litio. Por lo tanto, esta combinación no se recomienda. Si esta combinación se considera necesaria, se deben monitorizar exhaustivamente los niveles de litio y se debe ajustar la dosis de litio.

Risperidona

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

Levotiroxina

Las dosis altas de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras y, por tanto, provocar un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres, seguido de una disminución general de los niveles totales de hormonas tiroideas. Deven controlarse los niveles de hormonas tiroideas.

Combinaciones que necesitan una precaución de uso

Fármacos con un riesgo aumentado de prolongación de la QTc y torsades-de-pointes relacionado con hipocalcemia

Los trastornos electrolíticos inducidos por furosemida (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) pueden provocar una prolongación del intervalo QT y por tanto el riesgo de arritmias se incrementa cuando se administra conoconcomitantemnte con sustancias activas que prolongan el intervalo QT o provocan hipocalcemia como:

- **antiarrítmicos clase I y III** (ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida),
- **glucósidos cardiacos** (digoxina), la administración concomitante de furosemida aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y puede conducir a arritmias fatales,
- **antipsicóticos** (como sultoprida, fenotiazinas [ej. cloropromazina, tioridazina, trifluoperazina], benzamidas [amisulprida, sulpirida], butirofenonas [ej. droperidol, haloperidol],

- otros **neurolépticos** [pimozida]
- otras **sustancias** [ej. bepridil, cisaprida, eritromicina, halofantrina, esparfloxacino, pentamidina, quinolona, etc.]

Por este motivo se debe realizar una monitorización de los niveles plasmáticos de potasio y del ECG cuando se prescriban estas sustancias concomitantemente.

Medicamentos que disminuyen los niveles séricos de potasio

La co-administración de furosemida con **anfotericina B, glucocorticoides, carbenoxolona, tetracosactido o laxantes** puede incrementar la pérdida de potasio. El **regaliz** tiene el mismo efecto que la carbenoxolona. En la asociación con glucocorticoides se debe considerar la hipocalcemia y su incremento con el uso excesivo de laxantes. Como esto puede conducir a daños irreversibles en la audición, solamente se debe usar esta combinación si hay razones médicas convincentes. Se deben monitorizar los niveles de potasio.

Medicamentos que disminuyen los niveles séricos de sodio

La administración concomitante de carbamazepina o aminoglutarimida puede aumentar el riesgo de hiponatremia.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos y dosis altas de salicilatos

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo coxibs) pueden inducir un fallo renal agudo en casos de hipovolemia preexistente y reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de furosemida. Cuando se co-administra con altas dosis de salicilatos, se puede aumentar la predisposición a la toxicidad salicífica debido a una excreción renal reducida o a una modificación de la función renal.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA)

Los efectos hipotensores y/o renales son potenciados cuando se administran concomitantemente con furosemida. Se recomienda reducir o interrumpir el tratamiento con furosemida al menos tres días antes de iniciar la administración de los inhibidores de la ECA y ARAs. Se puede dar también fallo renal durante la primera administración concomitante, o con la primera administración de dosis altas de un inhibidor de la ECA o de un antagonista del receptor II de angiotensina.

Medicamentos que aumentan el efecto antihipertensivo de la furosemida

Se puede potenciar el efecto de otros agentes antihipertensivos (otros diuréticos y otros fármacos que disminuyan la presión sanguínea como beta-bloqueantes) mediante la administración concomitante de furosemida.

Exite riesgo de un efecto aditivo entre la furosemida y la amifostina, baclofeno o alfa-bloqueantes con respecto a los efectos hipotensivos.

Hay un riesgo incrementado de hipotensión postural cuando se administran concomitantemente diuréticos del asa como la furosemida y antidepressivos tricíclicos (ej. imipramina, nortriptilina, amitriptilina) o agentes antipsicóticos.

Antidiabéticos

Se puede producir una disminución de la tolerancia a la glucosa, ya que la furosemida puede reducir la acción de estos medicamentos. Puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos hipoglucemiantes.

Hidrato de Cloral

En casos aislados, la administración intravenosa de furosemida en las 24 horas anteriores a la administración de hidrato de cloral puede producir rubefacción, hiperhidrosis, ansiedad, náuseas, incremento de la presión arterial y taquicardia. Por tanto, no se recomienda la administración simultánea de furosemida e hidrato de cloral.

Fibratos

Durante su administración concomitante, pueden incrementar los niveles sanguíneos de furosemida y

derivados ácidos de los fibratos (por ejemplo clofibrato y fenofibrato), especialmente en casos de hipoalbuminemia, ej, síndrome nefrótico. El incremento de este efecto (aumento de la diuresis y síntomas musculares) debe controlarse.

Medios de contraste con iodados

En pacientes con factores de riesgo como niveles aumentados de S-creatinina, deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva, edad superior a 70 años o administración concomitante de fármacos nefrotóxicos, la administración conjunta de furosemida y medios de contraste yodados puede incrementar el riesgo de los medios de contraste asociados a fallo renal agudo y por tanto se deben evitar.

Metformina

Los niveles sanguíneos de metformina pueden verse incrementados por la furosemida. Al contrario, la metformina reduce la concentración de furosemida. El riesgo está ligado a un incremento en la aparición de acidosis láctica en casos de insuficiencia renal funcional.

Colestiramina y colestipol

Estos medicamentos pueden reducir la biodisponibilidad de la furosemida.

Medicamentos nefrotóxicos / ototóxicos

La furosemida puede intensificar los efectos nefrotóxicos de medicamentos nefrotóxicos (ej. cefaloridina, cefaloxina, ceftazidima, polimixinas, aminoglucósidos, organo-platinos, inmunosupresores, foscarnet, pentamidina).

Antibióticos tipo cefalosporinas – los pacientes tratados con furosemida y dosis altas de algunas cefalosporinas pueden desarrollar insuficiencia renal.

Existe riesgo de efectos ototóxicos si se administran conjuntamente cisplatino y furosemida. Además, la nefrotoxicidad del cisplatino puede verse incrementada si la furosemida no se administra a dosis bajas (ej. 40 mg en pacientes con función renal normal), y con balance de fluidos positivo, cuando se usa para forzar la diuresis durante el tratamiento con cisplatino.

La furosemida puede aumentar también la ototoxicidad de ciertos fármacos, por ejemplo aminoglucósidos y antibióticos como kanamicina, gentamicina y tobramicina, en particular en pacientes con insuficiencia renal. Como esto puede llevar a un daño irreversible, estos fármacos se deben usar con furosemida sólo si hay razones médicas convincentes.

Bloqueantes neuromusculares

Dosis pequeñas de furosemida (menos de 100 [g/kg) pueden potenciar el bloqueo neuromuscular de bloqueantes neuromusculares competitivos (relajantes musculares tipo curare como atracurio y tubocurarina) y despolarizar el bloqueo neuromuscular (como succinilcolina), mientras que dosis elevadas pueden producir un antagonismo del bloqueo neuromuscular. El efecto reductor de potasio de los diuréticos puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares competitivos.

Otros diuréticos (diuréticos ahorradores de potasio como amilorida, triamtereno)

La administración concomitante de furosemida y diuréticos ahorradores de potasio pueden llevar a un efecto sinérgico en lo que respecta a la diuresis. La excreción de sodio puede aumentar y la excreción de potasio puede disminuir.

Teofilina

Se ha descubierto que el aclaramiento de teofilina puede reducirse alrededor el 20% por la administración conjunta de furosemida potenciando así el efecto de la teofilina. Cuando se administra con furosemida el riesgo de hipocalcemia aumenta.

Tiazidas

Como resultado de la interacción de la furosemida con tiazidas se produce un efecto sinérgico sobre la diuresis, dándose una excreción de sodio y potasio resultando en un mayor riesgo de deshidratación,

hiponatremia e hipocalemia.

Medicamentos que sufren secreción tubular renal significativa

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, como la furosemida, sufren secreción tubular renal significativa pueden reducir el efecto de la furosemida. Por el contrario, la furosemida puede reducir la eliminación renal de estas sustancias. En casos de tratamientos con altas dosis (en particular de la furosemida y de otras sustancias), esto puede conducir a elevados niveles séricos y a un riesgo aumentado de efectos adversos debido a furosemida o a la medicación concomitante.

Anticonvulsivantes

Se puede producir una atenuación del efecto de la furosemida después de la administración concomitante de anticonvulsivantes (ej. fenitoína, fenobarbital).

Aminas presoras (ej. epinefrina, norepinefrina)

El uso concomitante de furosemida puede atenuar el efecto de las aminas presoras.

Otras interacciones

El uso concomitante de ciclosporinas y diuréticos se asocia con el aumento del riesgo de artritis gotosa secundaria a la hiperuricemia inducida por furosemida y la excreción renal insuficiente de uratos asociada a la ciclosporina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como la furosemida atraviesa la placenta, solo debe utilizarse durante el embarazo en periodos cortos y en indicaciones justificadas.

Los diuréticos no son adecuados como terapia de rutina para hipertensión y edema durante el embarazo, ya que dificultan la perfusión placentaria y consecuentemente, el crecimiento del feto.

El tratamiento durante el embarazo requiere la monitorización de electrolitos, hematocrito y crecimiento del feto.

En ensayos en animales, se observó toxicidad reproductora (ver sección 5.3).

Un 100% de la concentración sérica materna de furosemida llega a la sangre del cordón. Hasta el momento no se han informado malformaciones en humanos asociadas con la exposición a furosemida. Sin embargo, la limitada experiencia no permite una evaluación concluyente de un daño potencial en el embrión/feto.

Si se utiliza durante el embarazo, la furosemida puede predisponer al feto a hipercalcemia, nefrocalcinosis, e hiperparatiroidismo. La producción de orina puede también ser estimulada en el feto dentro del útero.

Lactancia

La furosemida pasa a la leche materna y puede inhibir la lactancia. En estos casos, la lactancia está contraindicada (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cada paciente responde de forma individual a la furosemida, y debido al descenso de la presión sanguínea se puede reducir la capacidad para conducir o trabajar con maquinaria peligrosa. Este riesgo es mayor en la primera fase del tratamiento, en los cambios de medicación y en combinación con el alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuentemente notificada para Furosemida es la encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (ver sección 4.3).

En casos poco frecuentes se ha notificado sordera que a veces es irreversible.

Lista tabulada de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la siguiente definición de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/1.0000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Como con otros diuréticos, pueden darse algunas reacciones adversas como:

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/1.0000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹	supresión de la médula ósea ² , eosinofilia, leucopenia	anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones anafilácticas y otras reacciones anafiloides como el shock anafiláctico ³		exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del sistema nervioso	encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular		parestesia, vértigo, mareo, somnolencia, confusión, sensación de presión en la cabeza		Mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia (causados por hipotensión sintomática o por otras causas), dolor de cabeza
Trastornos oculares			visión borrosa, alteraciones de la visión cuando hay		

			síntomas de hipovolemia		
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera (en ocasiones, irreversible)	disacusias y/o tinnitus auriculares ⁵		
Trastornos gastrointestinales			náuseas, vómitos y diarrea, anorexia, dolor gástrico, estreñimiento, boca seca	pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, reacciones en la piel y mucosas ⁶	vasculitis		síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y síndrome de hipersensibilidad medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			calambres en las piernas, astenia, disminución de los niveles plasmáticos de calcio, artritis crónica	tetania	se han notificado casos de rabdomiólisis, frecuentemente relacionados con hipopotasemia grave (ver sección 4.3)
Trastornos renales y urinarios			nefritis intersticial		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			fiebre; debido a la inyección local, en la vía i.m., pueden producirse reacciones locales como dolor		
Exploraciones			aumento de los niveles		

complementarias			plasmáticos de colesterol y triglicéridos		
-----------------	--	--	---	--	--

¹Puede manifestarse, especialmente son un aumento de la tendencia a la hemorragia

²Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento

³Para el tratamiento, véase el apartado 4.9.

⁴Ver sección 4.3.

⁵El tinnitus puede ser transitorio.

⁶Por ejemplo, exantema bulloso, erupción cutánea, urticaria, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La acción diurética de la furosemida puede producir o contribuir a una hipovolemia y deshidratación, especialmente en pacientes ancianos. Una depleción elevada de fluidos conlleva hemoconcentración que puede contribuir a desarrollar trombosis.

Trastornos endocrinos

La furosemida puede disminuir la tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico; se puede poner de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Tras una terapia prolongada o cuando se administren altas dosis de furosemida, el balance de agua y electrolitos puede verse alterado (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis metabólica). Está indicada la monitorización de los electrolitos plasmáticos (especialmente potasio, sodio y calcio). Puede producirse hipokalemia como consecuencia de un aumento de la pérdida de niveles de potasio, especialmente cuando el aporte de potasio se ve reducido, o la pérdida de potasio renal se incrementa (por ej: por vómitos o diarrea crónica). Esta hipokalemia se manifiesta con síntomas neuromusculares (miastemia, parestesia, paresia), intestinales (vómitos, estreñimiento, meteorismo), renales (poliuria, polidipsia) y cardíacos (trastornos conducción eléctrica y daño en el ritmo cardíaco). Descensos graves de los niveles de potasio pueden provocar trastornos de la conciencia y parálisis del íleo, llegando a producir coma en casos extremos. Trastornos subyacentes (por ej: cirrosis hepática o fallo cardíaco), medicación concomitante (ver sección 4.5) y nutrición pueden predisponer a un déficit de potasio. En estos casos, es necesaria una monitorización adecuada y terapia de sustitución.

Como resultado del incremento en las pérdidas de sodio renal, puede producirse hiponatremia, con sus síntomas

correspondientes, especialmente si se restringe el aporte de cloruro sódico. Los síntomas que se observan con más frecuencia debido a deficiencias de sodio son apatía, calambres en la pantorrilla, inapetencia, astenia, somnolencia, vómitos y confusión.

Incrementos en la pérdida de calcio renal causa hipocalcemia que puede inducir tetania en casos raros.

En pacientes con pérdidas elevadas de magnesio renal, se observó en casos raros, tetania o arritmias cardíacas como consecuencia de hipomagnesemia.

Algunos pacientes pueden presentar un incremento en los niveles de ácido úrico y ataques de gota.

Puede producirse alcalosis metabólica o agravarse una preexistente (por ej. cirrosis hepática descompensada) debido al tratamiento con furosemida.

Trastornos del oído y del laberinto

La incidencia de tinnitus es mayor en la administración intravenosa rápida, particularmente en pacientes con fallo renal o hipoproteinemia (por ej: síndrome nefrótico).

Trastornos cardíacos

Al iniciar el tratamiento, particularmente en ancianos, una diuresis muy intensa puede producir una reducción de la presión sanguínea que si es muy pronunciada puede causar signos y síntomas como hipotensión ortostática, hipotensión aguda, sensación de presión en la cabeza, mareo, colapso circulatorio, artritis crónica, tromboflebitis o muerte súbita (en administración i.m o i.v.).

Trastornos hepatobiliares

Ictericia por colestasis intrahepática, isquemia hepática, puede producirse un incremento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos renales y urinarios

Los diuréticos pueden agravar o revelar síntomas de retención aguda de orina (alteraciones en el vaciado de la vejiga, hiperplasia de próstata o estrechamiento de la uretra), vasculitis, glucosuria, incremento transitorio de los niveles de creatinina y urea en sangre.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

En bebés prematuros puede producirse nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis debido a depósitos de calcio en el tejido renal.

En bebés prematuros con síndrome de insuficiencia respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida, puede aumentar el riesgo persistente de un ductus arteriosus Botalli.

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

El cuadro clínico en la sobredosis aguda o crónica depende ante todo de la extensión y las consecuencias de la pérdida de líquidos y electrolitos, (ej. hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas – incluyendo bloqueo AV y fibrilación ventricular) debido a una diuresis excesiva.

a) Síntomas

- Estado de delirio, hipotensión severa (progresando a shock), fallo renal agudo, trombosis, parálisis flácida, apatía y confusión.

b) Tratamiento

- Cuando aparecen los primeros signos de shock (hipotensión, sudoración, náuseas, cianosis) la inyección debe ser interrumpida inmediatamente, poner al paciente con la cabeza hacia abajo y permitir que respire libremente.

- Corrección del desequilibrio electrolítico e intercambio de fluidos; monitorización de las funciones metabólicas y mantenimiento del flujo urinario.

- En caso de shock anafiláctico el tratamiento es el siguiente: diluir 1 ml de solución de adrenalina 1:1.000 en 10 ml e inyectar lentamente 1 ml de esta solución (correspondiente a 0,1 mg de adrenalina), controlar el pulso y la presión arterial y monitorizar una eventual arritmia. La administración de

adrenalina se puede repetir si es necesario. Posteriormente, inyectar un glucocorticoide vía intravenosa (por ejemplo 250 mg de metilprednisolona), repitiendo la administración si es necesario.

Adaptar las dosis antes mencionadas a los niños, de acuerdo a su peso corporal.

Corregir la hipovolemia con los medios disponibles adecuados y complementar con ventilación artificial, oxígeno y en caso de shock anafiláctico con antihistamínicos.

No se conoce antídoto para la furosemida. Si se produce una sobredosis durante la administración parenteral, el tratamiento de inicio consiste en terapia de apoyo y vigilancia. La hemodiálisis no acelera la eliminación de furosemida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco terapéutico: Diurético de techo alto

Código ATC: C03C A01

Mecanismo de acción

Furosemida Fresenius Kabi es un agente diurético potente, de acción rápida. Desde el punto de vista farmacológico, la furosemida inhibe el sistema de cotransporte (reabsorción) de los electrolitos Na^+ , K^+ y 2Cl^- , localizado en la membrana de las células lumbales en la parte ascendente del asa de Henle. En consecuencia, la eficacia de la furosemida depende de la cantidad de fármaco que alcance el lumen tubular mediante el mecanismo de transporte de aniones. El efecto diurético resulta de la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento del asa de Henle. Como resultado, la fracción de sodio excretada puede ascender al 35% de la filtración glomerular de sodio. Los efectos secundarios del incremento en la eliminación de sodio son: aumento de la excreción urinaria e incremento de la secreción distal de potasio en el tubo distal. La excreción de sales de calcio y magnesio también aumenta.

La furosemida inhibe el mecanismo de retroalimentación en la mácula densa e induce una estimulación dosis dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En caso de fallo cardiaco, la furosemida induce una reducción aguda de la precarga cardiaca (a través de un aumento de la capacidad de los vasos sanguíneos). Este prematuro efecto vascular parece estar mediado por prostaglandinas y el organismo adopta una función renal adecuada con la activación del sistema renina-angiotensina y una síntesis intacta de prostaglandinas. Debido a este efecto natriurético, la furosemida reduce la reactividad vascular ante las catecolaminas que está aumentada en los pacientes hipertensos.

El efecto de la furosemida sobre la hipertensión se atribuye a un incremento de la excreción de sodio, a la reducción del volumen de sangre y a la respuesta del músculo liso vascular ante la estimulación de la vasoconstricción.

Efectos farmacodinámicos

El efecto diurético de la furosemida se establece a los 15 minutos tras la administración intravenosa y tras 1 hora en la administración oral.

Se halló un incremento de la diuresis y natriuresis dosis dependiente en individuos sanos a los que se administró furosemida (dosis entre 10 y 100 mg). La duración de la acción en individuos sanos tras la administración de una dosis de furosemida de 20 mg por vía intravenosa es de aproximadamente 3 horas, y de 3 a 6 horas cuando se administra una dosis oral de 40 mg.

En pacientes enfermos, la relación entre la concentración tubular de furosemida libre y ligada (determinada por la relación en la excreción urinaria) y su efecto natriurético se traduce en un gráfico

sigmoideo, con un nivel mínimo de excreción efectiva de aproximadamente 10 microgramos por minuto. En consecuencia, una perfusión continua de furosemida es más efectiva que inyecciones repetidas de bolus. Por encima de ciertas dosis, el efecto del fármaco no aumenta significativamente. La eficacia de la furosemida disminuye en casos de secreción tubular forzada o en casos de unión intratubular del fármaco a albúmina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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 aumentar en función de las enfermedades concomitantes.

La unión a proteínas (mayoritariamente albúmina) es superior al 98%.

La furosemida se excreta en la leche materna. Atraviesa la barrera placentaria transfiriéndose lentamente al feto. La furosemida alcanza concentraciones similares en la madre, el feto y el recién nacido.

Eliminación

La furosemida se elimina mayoritariamente en forma no conjugada, principalmente por secreción en el tubo proximal. Tras la administración intravenosa, del 60% al 70% de la furosemida se elimina de este modo. El metabolito glucorónico de la furosemida representa del 10% al 20% de las sustancias recuperadas en orina. La dosis remanente se elimina por las heces, probablemente tras su excreción biliar. Tras la administración intravenosa, la semivida plasmática va de 1 hora a 1,5 horas.

Insuficiencia Renal

En caso de insuficiencia renal, la eliminación de furosemida es más lenta y se incrementa su semivida. La semivida terminal alcanza las 24 horas en pacientes con insuficiencia renal.

En caso de síndrome nefrótico, la menor concentración de proteínas plasmáticas produce concentraciones mayores de furosemida no conjugada (libre). Por otro lado, la eficacia de la furosemida se reduce en estos pacientes, debido a la unión a la albúmina intratubular y a una reducida secreción tubular.

La furosemida se dializa poco en pacientes que se someten a hemodiálisis, diálisis peritoneal o CAPD (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica).

Insuficiencia Hepática

En caso de insuficiencia hepática, la semivida de la furosemida aumenta del 30% al 90%, principalmente debido al elevado volumen de distribución. La eliminación biliar se puede ver reducida (hasta un 50%). En este grupo de pacientes, existe una variabilidad más amplia en los parámetros farmacocinéticos.

Fallo Cardíaco Congestivo, hipertensión grave, ancianos

La eliminación de la furosemida es más lenta debido a la reducida función renal en pacientes con fallo cardíaco congestivo, hipotensión severa o ancianos.

Bebés prematuros y neonatos

Dependiendo de la madurez del riñón, la eliminación de la furosemida puede ser más lenta. En caso de niños con insuficiente capacidad de glucoronidación el metabolismo de los fármacos también se reduce. En los neonatos nacidos a término, la semivida generalmente es menor de 12 horas. En niños de 2 o más meses de edad, el aclaramiento terminal es idéntico al de los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda fue baja en todas las especies testadas. Los estudios de toxicidad tras la administración prolongada de furosemida, en ratas y perros, produjeron alteraciones renales (incluyendo

fibrosis focal y calcificación).

Los tests *in vitro* e *in vivo* de toxicidad genética, no mostraron evidencias clínicas relevantes de genotoxicidad potencial de furosemida.

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no mostraron evidencias relevantes de potencial tumorigeno.

Los estudios de toxicología reproductiva en fetos de ratas mostraron un número reducido de glomérulos diferenciados, anomalías óseas de la escápula, húmero y costillas (inducidas por hipokalemia), así como hidronefrosis en fetos de ratones y conejos, tras la administración de altas dosis.

Los resultados de un estudio con ratones, así como los de uno de tres estudios realizados en conejos, mostraron una incidencia elevada en la gravedad de la hidronefrosis (distensión de la pelvis renal y, en algunos casos, de los uréteres) en fetos provenientes de las hembras tratadas respecto a la incidencia en los fetos del grupo control.

En conejos prematuros tratados con furosemida a altas dosis se produjo una elevada incidencia de hemorragia intraventricular en comparación con los tratados con solución salina debido, posiblemente, a la hipotensión craneal inducida por la furosemida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

La furosemida no debe mezclarse con soluciones de ácidos fuertes (pH por debajo de 5,5), como las soluciones con ácido ascórbico, noradrenalina y adrenalina, debido al riesgo de precipitación.

Además, la furosemida no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Período de validez del producto acabado:
3 años.

Después de la primera apertura: El producto debe ser utilizado inmediatamente.

Después de la dilución: La estabilidad física y química está garantizada durante 24 horas a 25°C protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. En caso contrario, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la dilución, previos a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder 24 horas a una temperatura entre 2° y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener las ampollas en su estuche externo para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de 2 ml de cristal ámbar tipo I.

Cada envase contiene:

5 ampollas

50 ampollas

100 ampollas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La furosemida se puede mezclar con soluciones neutras y alcalinas débiles con pH entre 7 y 10, como el cloruro de sodio 0,9% y la solución Ringer.

Si el producto contiene partículas visibles no debe usarse.

Producto de un solo uso. Eliminar cualquier contenido sobrante tras su utilización.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas legales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U.

Marina 16 – 18,

08005-BARCELONA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.097

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

Julio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023