

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Furosemida Kern Pharma 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de furosemida

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato (53 mg)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos planos, redondos, blancos y ranurados en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis) y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Edemas subsiguientes a quemaduras.
- Hipertensión arterial leve y moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis utilizada debe ser la menor suficiente para producir el efecto deseado.

Salvo expresa indicación facultativa se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

Adultos: iniciar el tratamiento con medio, uno o dos comprimidos diarios. La dosis de mantenimiento es de medio a un comprimido al día y la dosis máxima estará en función de la respuesta diurética del paciente.

Lactantes y niños: se recomienda la administración diaria de 2 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día.

Forma de administración

Se recomienda que Furosemida Kern Pharma sea administrado con el estómago vacío. Los comprimidos deben ser tragados sin masticar y con cantidades suficientes de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Furosemida Kern Pharma no debe ser administrado a:

- Pacientes con hipersensibilidad a furosemida o a alguno de los excipientes de Furosemida Kern Pharma. Los pacientes alérgicos a sulfonamidas (p. ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas).
- Pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- Pacientes con insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- Pacientes con hipopotasemia grave.
- Pacientes con hiponatremia grave.
- Pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.
- En mujeres en período de lactancia.

Respecto al uso durante el embarazo ver la sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe asegurarse que la micción es posible. Los pacientes con obstrucción parcial afectando a la micción requieren una monitorización cuidadosa, especialmente durante los estadios iniciales del tratamiento.

El tratamiento con Furosemida Kern Pharma necesita de supervisión médica regular. Es necesaria una monitorización cuidadosa en los siguientes casos:

- Pacientes con hipotensión.
- Pacientes que supongan un particular riesgo ante un descenso pronunciado de la tensión arterial, p. ej. pacientes con estenosis coronaria o cerebral significativa.
- 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).

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

Deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con la comida

El modo y la proporción en la que está afectada la absorción de furosemida por la ingesta de alimentos parece depender de la forma farmacéutica. Se recomienda que las formas orales de Furosemida Kern Pharma sean administradas con el estómago vacío.

Interacciones con otros medicamentos

Precauciones por uso concomitante

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 lesiones auditivas irreversibles, estos medicamentos sólo deberían utilizarse con furosemida bajo estricta indicación médica.

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 con un intervalo menor de 2 horas porque sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y reduce su efecto.

Antibióticos nefrotóxicos

La furosemida puede potenciar el efecto tóxico de los antibióticos nefrotóxicos.

Antidiabéticos / simpaticomiméticos con efecto hipertensor

La furosemida puede debilitar el efecto de los medicamentos antidiabéticos y de los simpaticomiméticos con efecto hipertensor (p. ej. epinefrina y norepinefrina).

Relajantes musculares /teofilina

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

Sales de Litio

Furosemida disminuye la excreción de sales de litio. Por ello, se recomienda que los niveles de litio sean monitorizados cuidadosamente en pacientes que reciban esta combinación.

Antihipertensores / medicamentos con potencial hipotensor

Si se administran concomitantemente con furosemida hay que prever una potenciación del efecto antihipertensor.

Los pacientes tratados con diuréticos podrían sufrir hipotensión grave y deterioro de la función renal, cuando se les administran por vez primera, a dosis elevadas, o junto con un inhibidor de la ECA (hipotensión tras primera dosis). 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.

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.

Corticosteroides, carbenoxolona, cantidades importantes de regaliz, laxantes (en caso de uso prolongado). Cuando se administran conjuntamente con furosemida puede incrementarse el riesgo de desarrollo de hipopotasemia.

Fenitoína

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

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, al igual que furosemida, sufren secreción tubular renal significativa

Estos medicamentos 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, 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.

Digitálicos / inductores de la 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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Furosemida atraviesa la barrera placentaria y ha provocado abortos y muertes en animales de experimentación. No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas, por lo que sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto, requiriéndose monitorización fetal.

Furosemida pasa a leche materna y puede inhibir la lactancia. Se recomienda cesar la lactancia en mujeres tratadas con furosemida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (p. ej: somnolencia, descenso pronunciado de la presión arterial) podrían disminuir la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar, y, por lo tanto, constituir un riesgo en las situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (p. ej. conducción de un vehículo o de maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

El tratamiento con furosemida puede dar lugar a un aumento temporal de los niveles hemáticos de urea y creatinina, y elevación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

También pueden aumentar los niveles séricos de ácido úrico, pudiéndose producir ataques de gota.

Ocasionalmente puede aparecer trombocitopenia, en raras ocasiones eosinofilia, fiebre o leucopenia, y en casos aislados agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida. En aquellos pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico, pudiendo manifestarse una diabetes mellitus latente.

Trastornos del sistema nervioso

Raramente se producen parestesias

Frecuencia no conocida: mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia (causados por hipotensión sintomática).

Trastornos del oído y del laberinto

Raramente se pueden producir trastornos auditivos y tinnitus, aunque de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (p.ej. síndrome nefrótico) y/o tras una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida.

Poco frecuentes: sordera (en ocasiones, irreversible).

Trastornos vasculares

Furosemida puede causar una reducción de la presión arterial, si esta es pronunciada, puede originar signos y síntomas tales como empeoramiento de la capacidad de concentración y reacción, obnubilación leve, sensación de presión en la cabeza, cefalea, mareos, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión, sequedad de boca, intolerancia ortostática. En raras ocasiones pueden aparecer casos de vasculitis

Trastornos gastrointestinales

Raramente pueden aparecer náuseas, vómitos o diarrea.

Trastornos hepatobiliares

En casos aislados se puede desarrollar colestasis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas o pancreatitis aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasionalmente se pueden producir reacciones cutáneas y de las mucosas como prurito, urticaria, otras erupciones o ampollas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, púrpura y fotosensibilidad.

En raras ocasiones tienen lugar reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p.ej. con shock).

Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos renales y urinarios

La furosemida conduce a un aumento de la excreción de iones sodio y cloro y en consecuencia de agua.

Adicionalmente, también se incrementa la excreción de otros electrolitos (en especial potasio, calcio y magnesio). Pueden aparecer alteraciones electrolíticas sintomáticas y alcalosis metabólica en forma de un déficit gradual de electrolitos.

Los signos de alteraciones electrolíticas incluyen sed intensa, cefalea, confusión, calambres musculares, tetania, debilidad muscular, alteraciones del ritmo cardíaco y síntomas gastrointestinales.

El desarrollo de alteraciones electrolíticas está influenciado por factores tales como enfermedades subyacentes (p.ej. cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca), medicación concomitante (ver sección 4.5) y nutrición. En especial y como consecuencia de vómitos y diarrea puede aparecer un déficit de potasio.

La acción diurética de furosemida puede dar lugar o bien contribuir a la aparición de hipovolemia y deshidratación, en particular en pacientes ancianos. La depleción grave de fluidos puede conducir a la hemoconcentración con desarrollo de una tendencia a las trombosis.

El aumento en la producción de orina puede provocar o agravar las molestias en pacientes con obstrucción del flujo de orina. Así pues, se puede producir una retención aguda de orina con posibles complicaciones secundarias, por ejemplo en pacientes con trastornos del vaciado de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento uretral.

En raras ocasiones se han reportado casos de nefritis intersticial.

En los niños prematuros, la furosemida puede precipitar una nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Si la furosemida se administra a niños prematuros durante las primeras semanas de vida, puede ocasionar un aumento del riesgo de persistencia de un ductus arteriosus latente.

4.9. Sobredosis

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.

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 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 y medidas terapéuticas específicas, 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 alto techo, código ATC: CO3CA01

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 sigmoideal con una tasa de excreción mínima eficaz de furosemida de aproximadamente 10 µg por minuto. Por consiguiente, la infusión 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

Absorción

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

Distribución

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.

Biotransformación

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.

Eliminación

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

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz (sin gluten)
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal anhidra
Talco
Estearato de magnesio (E-470b)

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 10 comprimidos, presentados en blister de PVC/Aluminio.
Envase de 30 comprimidos, presentados en blister de PVC/Aluminio.
Envase de 500 comprimidos, presentados en blíster de PVC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.620

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

Fecha de autorización: 20/02/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016