FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 10 mg de furosemida.
Una ampolla de 2 ml de solución contiene 20 mg de furosemida (20 mg/2 ml).

Excipientes:
Cada 2 ml de solución estéril contienen aproximadamente 7 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora o prácticamente incolora (pH: 8,0 a 9,3).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cuando se precisa una diuresis inmediata. Uso en urgencias o cuando es imposible el tratamiento por vía oral. Las indicaciones incluyen:
- *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 preexistente).*
- *Edema pulmonar (p. ej., en caso de insuficiencia cardíaca aguda)-*
- *Crisis hipertensiva (junto con otras medidas terapéuticas).*

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración: intravenosa o (en casos excepcionales) intramuscular

<u>Generalidades</u>:
La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos en que la administración oral no es viable o no es eficaz (p. ej., en caso de absorción intestinal reducida) o cuando sea necesario un efecto rápido. Para conseguir una eficacia óptima y evitar la contrarregulación, generalmente es preferible la perfusión continua de furosemida que las inyecciones intravenosas rápidas repetidas.

Deben tenerse en cuenta las guías clínicas actuales cuando estén disponibles.

Cuando no sea posible una perfusión continua de furosemida como tratamiento de seguimiento después de una o varias dosis intravenosas rápidas, es preferible continuar el tratamiento de seguimiento con dosis bajas administradas en intervalos cortos (aprox. 4 horas) que un tratamiento con dosis intravenosas rápidas más altas en intervalos más prolongados.
El tratamiento deberá ajustarse en función de la respuesta del paciente para obtener la máxima respuesta terapéutica y para determinar la dosis mínima necesaria para mantener la respuesta.

La administración intravenosa de furosemida mediante inyección o perfusión debe realizarse lentamente; no debe excederse una velocidad de 4 mg por minuto y nunca debe administrarse en asociación con otros medicamentos en la misma jeringa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En general, la furosemida debe administrase por vía intravenosa. La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en los que no sea posible la administración oral ni la administración intravenosa. Debe señalarse que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de procesos patológicos agudos como el edema pulmonar.

Adultos:
En ausencia de condiciones que exijan una dosis reducida (ver debajo), la dosis inicial recomendada para adultos y adolescentes mayores de 15 años es de 20 a 40 mg de furosemida por vía intravenosa (o en casos excepcionales, por vía intramuscular); la dosis máxima varía en función de la respuesta individual.

Si son necesarias dosis más altas, deben administrarse realizando incrementos de 20 mg y con una frecuencia que no sea superior a cada dos horas.
En adultos, la dosis máxima diaria recomendada de furosemida es de 1500 mg.

Cuando se administre mediante perfusión, la furosemida puede administrarse sin diluir, usando una bomba de infusión a velocidad constante, o la solución puede diluirse aún más con un vehículo compatible como una inyección de cloruro de sodio B.P. o solución de Ringer. En ambos casos, la velocidad de perfusión no debe superar los 4 mg por minutos.

La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos en que la administración oral no es viable o no es eficaz (p. ej., en caso de absorción intestinal reducida) o cuando sea necesario un efecto rápido. Cuando se utilice la administración parenteral, se recomienda cambiar a la administración oral lo antes posible.

Niños y adolescentes (hasta 18 años):
La experiencia en niños y adolescentes es escasa. La administración intravenosa de furosemida a niños y adolescentes menores de 15 años solo se recomienda en casos excepcionales.
La dosis se adaptará al peso corporal y la dosis recomendada varía de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal al día hasta una dosis máxima diaria total de 20 mg.
Debe cambiarse al tratamiento oral tan pronto como sea posible.

Insuficiencia renal:
En pacientes con afectación grave de la función renal (creatinina sérica > 5 mg/dl) se recomienda no exceder la velocidad de perfusión de 2,5 mg de furosemida por minuto.

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

<u>Recomendaciones especiales de administración</u>
En adultos, la dosis se basa en las siguientes afecciones:
- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva crónica o aguda
La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta del paciente, si es necesario. La dosis debe administrarse repartiéndola en dos o tres administraciones al día en el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y en inyección intravenosa rápida para la insuficiencia cardíaca congestiva aguda.

- Edema asociado a enfermedad renal
La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta del paciente, si es necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis a lo largo del día.
Si no se consigue un aumento óptimo de la eliminación de líquidos, la furosemida debe administrarse mediante perfusión intravenosa continua, con una velocidad inicial de 50 a 100 mg por hora.
Antes de empezar con la administración de furosemida, deben corregirse la hipovolemia, la hipotensión y el desequilibrio ácido-básico y electrolítico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes en diálisis, la dosis de mantenimiento habitual varía entre 250 y 1500 mg al día.
En pacientes con síndrome nefrótico la dosis debe determinarse con precaución, debido al riesgo de una incidencia más alta de reacciones adversas.

- Edema asociado a enfermedad hepática
Cuando el tratamiento intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial debe estar entre 20 y 40 mg. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta del paciente, si es necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis.
La furosemida puede utilizarse en combinación con antagonistas de la aldosterona cuando estos fármacos no sean suficientes en monoterapia. Para evitar complicaciones como intolerancia ortostática, desequilibrio ácido-básico o electrolítico, o encefalopatía hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente para conseguir una pérdida gradual de líquido. Esta dosis puede producir en adultos una pérdida de peso corporal de 0,5 kg aproximadamente.
En caso de ascitis con edema, la pérdida de peso inducida por el aumento de la diuresis no debe superar 1 kg/día.

- Edema pulmonar (en la insuficiencia cardíaca aguda)
Debe administrarse una dosis inicial de 40 mg de furosemida por vía intravenosa. Si el estado del paciente lo requiere, se administrará otra inyección de 20 a 40 mg de furosemida después de 30 - 60 minutos.
La furosemida debe utilizarse junto con otras medidas terapéuticas.

- Crisis hipertensiva (junto con otras medidas terapéuticas)
La dosis inicial recomendada en la crisis hipertensiva es de 20 a 40 mg administrados mediante inyección intravenosa rápida. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta del paciente, si es necesario.

4.3. Contraindicaciones

– Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
– Pacientes con anuria o insuficiencia renal con oligoanuria que no respondan a la furosemida.
– Insuficiencia renal como resultado de la intoxicación con agentes nefrotóxicos o hepatotóxicos.
– Insuficiencia renal asociada a coma hepático.
– Pacientes hipopotasemia grave o hiponatremia grave.
– Pacientes con hipovolemia (con o sin hipotensión) o deshidratación.
– Pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.
– Los pacientes con hipersensibilidad a sulfonamidas (p. ej., sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas) pueden presentar sensibilidad cruzada a la furosemida.
– Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere una supervisión exhaustiva en caso de:

- Pacientes con obstrucción parcial de las vías urinarias (p. ej., hipertrofia prostática, hidronefrosis, ureterostenosis). Se debe asegurar la diuresis.
- Pacientes con hipotensión o con mayor riesgo de un descenso acusado de la presión arterial (pacientes con estenosis arterial coronaria o cerebral).
- Pacientes con diabetes *mellitus*, manifiesta o latente, o variación de la glucemia (es necesaria la supervisión sistemática de los niveles de glucosa en sangre).
- Pacientes con gota e hiperuricemia (es necesaria la supervisión sistemática de los niveles de ácido úrico en suero).
- Pacientes con enfermedad hepática o síndrome hepatorrenal (alteración renal asociada a hepatopatía grave).
- Hipoproteinemia (cuando se asocia a síndrome nefrótico, el efecto de la furosemida puede verse reducido y puede incrementarse su ototoxicidad).
- Administración concomitante con sales de litio (es necesaria la supervisión de los niveles de litio, ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Porfiria aguda (el uso de diuréticos no se considera seguro en la porfiria aguda y se debe proceder con precaución).
- En caso de ascitis con edema, la pérdida de peso inducida por el aumento de la diuresis no debe superar 1 kg/día.
- Una diuresis excesiva puede provocar hipotensión ortostática o episodios de hipotensión aguda.
- Los AINE pueden bloquear el efecto diurético de la furosemida y de otros diuréticos. El uso de AINE con diuréticos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- Cuando esté indicado, deben adoptarse las medidas necesarias para corregir la hipotensión o la hipovolemia antes de comenzar el tratamiento.

Se requiere precaución en el ajuste de la dosis en los siguientes casos:
- Variaciones en los electrólitos (p. ej., hipopotasemia, hiponatremia). Pueden necesitarse complementos de potasio y/o medidas en la dieta para controlar o prevenir la hipopotasemia.
- Variaciones en los líquidos, deshidratación, reducción de la volemia con insuficiencia circulatoria y posibilidad de padecer una trombosis y una embolia, especialmente en pacientes de edad avanzada, con el uso excesivo.
- Ototoxicidad (si se administra a más de 4 mg/min); la administración concomitante de otros compuestos ototóxicos puede incrementar este riesgo, ver sección 4.5.
- Administración de dosis altas.
- Administración en pacientes con enfermedad renal grave y progresiva.
- Administración con sorbitol. La administración concomitante de ambas sustancias puede conllevar un incremento de la deshidratación (el sorbitol podría provocar una pérdida adicional de líquidos mediante la inducción de diarrea).
- Administración en pacientes con lupus eritematoso.
- Medicación que prolongue el intervalo QT.

Puede producirse hipotensión sintomática que provoque mareo, desvanecimiento o pérdida del conocimiento en los pacientes tratados con furosemida, en particular en pacientes de edad avanzada, en pacientes en tratamiento con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y en pacientes con otras patologías que conlleven un riesgo de hipotensión.

Prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis/nefrolitiasis; debe vigilarse la función renal y hacer una ecografía renal). En prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida puede aumentar el riesgo de conducto arterioso de Botal persistente.

Debe procederse con precaución en pacientes que pueden sufrir una pérdida de electrólitos.
En general, se recomienda una supervisión sistemática de los niveles séricos de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento con furosemida; en especial, se requiere una supervisión exhaustiva en pacientes con riesgo alto de presentar desequilibrios electrolíticos o en caso de una pérdida significativa adicional de líquidos (p. ej., por vómitos o diarrea).
Debe corregirse la hipovolemia o la deshidratación, así como cualquier alteración del equilibrio electrolítico o ácido-básico. Para ello, puede ser precisa la interrupción temporal del tratamiento con furosemida.

En pacientes con riesgo alto de nefropatía por radiocontraste, no se recomienda el uso de furosemida para la diuresis como parte de las medidas preventivas para la nefropatía inducida por radiocontraste.

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 sólo 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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"*).

Fotosensibilidad: Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Se recomienda interrumpir el tratamiento si aparece este tipo de reacción. Si se considera necesario reanudar la administración, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Furosemida Accord
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente «libre de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

Litio:
La furosemida puede reducir los niveles de eliminación del litio, lo que origina un aumento del efecto cardiotóxico y de la toxicidad del litio. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4). Si es necesario administrar esta combinación, se deben supervisar de forma exhaustiva los niveles de litio y ajustar la dosis de litio.

Risperidona:
Debe procederse con precaución, y deben considerarse los riesgos y beneficios de la combinación o del tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes antes de adoptar una decisión sobre su uso. Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo para obtener información sobre el aumento de la mortalidad en los pacientes de edad avanzada con demencia que reciben risperidona de forma concomitante.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Fármacos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos, cisplatino):
La furosemida puede intensificar la ototoxicidad de ciertos fármacos, como el cisplatino o los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., kanamicina, gentamicina y tobramicina), en especial en pacientes con insuficiencia renal. Como esto puede ocasionar un daño irreversible, estos fármacos solo deben usarse con furosemida si existen razones médicas apremiantes.

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

Carbamazepina y aminoglutetimida:
La administración concomitante de carbamazepina o aminoglutetimida puede incrementar el riesgo de hiponatremia.

Otros agentes antihipertensores:
La administración concomitante de furosemida puede potenciar el efecto de otros medicamentos antihipertensores (diuréticos y otros fármacos que disminuyen la presión arterial).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:
La administración concomitante de furosemida puede potenciar los efectos de otros antihipertensores. Se ha observado una disminución grave de la presión arterial con choque en casos extremos y deterioro de la función renal (insuficiencia renal aguda en casos aislados) en combinación con inhibidores de la ECA, cuando el inhibidor de la ECA se administró por primera vez, o por primera vez en una dosis alta (primera dosis para la hipotensión). Si es posible, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con furosemida (o al menos reducirse la dosis) durante tres días antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, o debe aumentarse la dosis del inhibidor de la ECA o de los antagonistas.

Los pacientes en tratamiento con diuréticos pueden presentar hipotensión acentuada y deterioro de la función renal; también puede producirse una alteración renal durante la administración concomitante por primera vez, o con la administración por primera vez de dosis altas del inhibidor de la ECA o de un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

Tiacidas:
Como resultado de la interacción de la furosemida con las tiacidas se produce un efecto sinérgico sobre la diuresis.

Antidiabéticos orales:
Puede producirse una disminución de la tolerancia a la glucosa, ya que la furosemida puede reducir la acción de estos medicamentos.

Metformina:
La furosemida puede incrementar los niveles sanguíneos de metformina. Asimismo, la metformina puede reducir la concentración de furosemida. El riesgo guarda relación con un aumento de la incidencia de acidosis láctica en caso de insuficiencia renal funcional.

Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina) y otros medicamentos que pueden provocar prolongación del intervalo QT:

Una reducción de los niveles de potasio puede incrementar la toxicidad de los digitálicos; por este motivo, deben supervisarse los niveles de potasio.
Las alteraciones de algunos electrólitos pueden incrementar la toxicidad de algunos fármacos cuando se administran de forma concomitante, pudiendo causar prolongación del intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos de clase Ia y antiarrítmicos de clase III, como amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida y quinolonas). Se recomienda la supervisión de los niveles plasmáticos de potasio y el ECG.

Fibratos:
Los niveles sanguíneos de furosemida y de los derivados del ácido fíbrico (p. ej., clofibrato y fenofibrato) pueden verse aumentados durante su administración concomitante (especialmente en caso de hipoalbuminemia). Debe supervisarse el aumento de su efecto/toxicidad.

Antiinflamatorios no esteroideos y dosis altas de salicilatos:
Los antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2) pueden inducir una insuficiencia renal aguda en caso de hipovolemia preexistente y reducir su efecto diurético, natriurético y antihipertensor. Cuando se administra de forma concomitante con dosis altas de salicilatos,
puede aumentar la predisposición a toxicidad del ácido salicílico debido a una reducción de la excreción renal o a una modificación de la función renal.

Fármacos nefrotóxicos (p. ej., polimixinas, aminoglucósidos, cefalosporinas, organoplatinos, inmunosupresores, medios de contraste yodados, foscarnet, pentamidina):
La furosemida puede intensificar los efectos nefrotóxicos de los fármacos nefrotóxicos.
Antibióticos del tipo de las cefalosporinas: los pacientes tratados con furosemida y dosis altas de algunas cefalosporinas pueden presentar alteración de la función renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existe riesgo de efectos citotóxicos si se administran cisplatino y furosemida de forma concomitante.

Además, la nefrotoxicidad del cisplatino puede potenciarse si la furosemida no se administra en dosis bajas (p. ej., 40 mg en pacientes con función renal normal) y con equilibrio hídrico positivo, cuando se emplea para forzar la diuresis durante el tratamiento con cisplatino.

Medicamentos que sufren una 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 caso de tratamiento con dosis altas (en concreto, de la furosemida y de otros medicamentos), esto puede provocar niveles séricos elevados y un aumento del riesgo de reacciones adversas debidas a la furosemida o a la medicación concomitante.

Inhibidores adrenérgicos periféricos:
La administración simultánea de furosemida puede potenciar los efectos de estos medicamentos.

Fenobarbital y fenitoína:
Durante la administración concomitante de estos fármacos puede producirse una atenuación del efecto de la furosemida.

Tubocurarina, derivados de la curarina y succinilcolina:
La furosemida puede potenciar o prolongar el efecto miorrelajante de estos fármacos.

Glucocorticoides, carbenoxolona, amfotericina B, penicilina G, ACTH, laxantes y regaliz:
La administración concomitante de furosemida con glucocorticoides, carbenoxolona, cantidades abundantes de regaliz o el uso prolongado de laxantes puede incrementar la pérdida de potasio. En combinación con glucocorticoides, debe considerarse la presencia de hipopotasemia y su empeoramiento con el uso excesivo de laxantes. Como esto puede ocasionar un daño irreversible en la audición, esta combinación solo debe usarse si existen razones médicas apremiantes.
Deben supervisarse los niveles de potasio.

Sucralfato:
La administración simultánea de sucralfato y furosemida puede reducir los efectos natriuréticos y antihipertensores de la furosemida. Debe realizarse una observación exhaustiva de los pacientes que reciben ambos fármacos para determinar si se alcanza el efecto diurético y/o antihipertensor deseado de la furosemida. La administración de furosemida y sucralfato debe realizarse con al menos una diferencia de dos horas.

Anticoagulantes orales:
La furosemida aumenta los efectos de los anticoagulantes orales.

Teofilina:
Pueden potenciarse los efectos de la teofilina y de los miorrelajantes de tipo curare.

Aminas vasopresoras (p. ej., epinefrina, norepinefrina):
El uso concomitante de furosemida puede atenuar los efectos de las aminas vasopresoras.

Otras interacciones:
El uso concomitante de ciclosporina y furosemida se asocia a un aumento del riesgo de artritis gotosa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo
La furosemida no debe administrarse durante el embarazo, salvo que existan razones médicas de peso para hacerlo. La furosemida atraviesa la barrera placentaria y, por lo tanto, puede provocar diuresis en el feto. El tratamiento durante el embarazo exige una supervisión del crecimiento fetal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En general, no se recomienda el tratamiento de la hipertensión y el edema gestacional, ya que puede inducirse hipovolemia fisiológica que provoca una reducción de la perfusión placentaria.

Si el uso de furosemida es indispensable para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o renal durante el embarazo, es esencial supervisar de forma exhaustiva los electrólitos, el hematocrito y el crecimiento fetal. Se ha comentado para la furosemida un posible desplazamiento de la bilirrubina desde sus sitios de unión con la albúmina y, como consecuencia, un riesgo elevado de ictericia nuclear en la hiperbilirrubinemia. La furosemida puede predisponer al feto a hipercalciuria, nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo secundario.

El 100 % de la concentración sérica materna de furosemida llega a la sangre del cordón umbilical. Hasta el momento no se han notificado malformaciones en seres humanos que pudieran asociarse a la exposición a furosemida. No obstante, existe una experiencia escasa, por lo que no es posible realizar una evaluación concluyente del posible efecto nocivo para el embrión/feto.

Uso durante la lactancia
La furosemida se excreta en la leche materna y puede inhibir la lactancia Las mujeres no deben amamantar si reciben tratamiento con furosemida (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de furosemida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.
Cada paciente responde de forma diferente a la furosemida.
La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse reducida por el tratamiento con furosemida, especialmente al inicio del tratamiento, al haber un cambio de medicación o si se combina con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la siguiente definición de frecuencia:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>
Poco frecuentes: trombocitopenia; la trombocitopenia puede llegar a manifestarse, sobre todo con un aumento de la propensión a hemorragias.
Raras: eosinofilia, leucopenia, depresión de la médula ósea; en estos casos, se deberá suspender el tratamiento.
Muy raras: anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.
Una hipovolemia grave puede ocasionar hemoconcentración, con tendencia a que se produzcan trombosis, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>
Raras: reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, como choque anafiláctico (para el tratamiento ver sección 4.9).

<u>Trastornos endocrinos</u>
La tolerancia a la glucosa puede disminuir con la furosemida. En pacientes con diabetes *mellitus* esto puede conllevar un deterioro del control metabólico; puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>
Pueden producirse hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis metabólica, especialmente después de tratamiento prolongado o cuando se administran dosis altas. Por ello, está indicada la supervisión sistemática de los electrólitos en suero (sobre todo potasio, sodio y calcio).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede producirse una pérdida de potasio, especialmente como consecuencia de una dieta pobre en potasio. Cuando se reduce simultáneamente el aporte de potasio y/o aumentan las pérdidas de potasio extrarrenales (p. ej., por vómitos o diarrea crónica), puede producirse hipopotasemia como consecuencia de un incremento de la pérdida de potasio renal.
La presencia de trastornos preexistentes (como cirrosis o insuficiencia cardíaca), la administración de medicación concomitante (ver sección 4.5) y la alimentación pueden predisponer a una carencia de potasio. En tales casos, es necesaria una supervisión aceptable, así como la sustitución del tratamiento.

Como consecuencia de una pérdida mayor del sodio renal, puede producirse hiponatremia con sus síntomas asociados, especialmente si se limita el aporte de cloruro sódico.

El aumento de la pérdida de calcio renal puede ocasionar hipocalcemia, que en casos raros puede inducir tetania.

En pacientes con un aumento de la pérdida de magnesio renal, se han observado tetania o arritmias cardíacas en casos raros como consecuencia de hipomagnesemia.

Puede producirse un aumento de los niveles de ácido úrico y producirse crisis de gota.

Puede desarrollarse alcalosis metabólica o es posible que una alcalosis metabólica preexistente (en el caso, p. ej., de cirrosis hepática descompensada) se agrave con el tratamiento con furosemida.

Trastornos del sistema nervioso
Raras: parestesia, vértigo, mareo, somnolencia, confusión, sensación de presión en la cabeza.
Frecuencia no conocida: mareo, desfallecimiento y pérdida del conocimiento (causada por hipotensión sintomática).

Trastornos oculares
Raras: empeoramiento de la miopía, visión borrosa; alteraciones de la visión con síntomas de hipovolemia.

Trastornos del oído y del laberinto
Raras: la aparición de disacusia y/o sirigmo (acúfenos) debido a la furosemida es rara y generalmente transitoria; la incidencia es mayor con la administración intravenosa rápida, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o hipoproteinemia (p. ej., síndrome nefrótico).
Poco frecuentes: sordera (a veces irreversible).

Trastornos cardíacos
Especialmente en las fases iniciales del tratamiento y en pacientes de edad avanzada, una diuresis muy intensa puede producir una reducción de la presión arterial que, si es pronunciada, puede causar signos y síntomas como hipotensión ortostática, hipotensión aguda, sensación de presión en la cabeza, mareo, colapso circulatorio, tromboflebitis o muerte súbita (con administración i.m. o i.v.)

Trastornos gastrointestinales
Raras: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, molestia gástrica, estreñimiento, boca seca.

Trastornos hepatobiliares
Muy raras: pancreatitis aguda, colestasis intrahepática, ictericia por colestasis, isquemia hepática, elevación de las transaminasas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: prurito, reacciones cutáneas y de las mucosas (p. ej., exantema ampolloso, erupción, urticaria, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad).
Raras: vasculitis, reagudización o activación de lupus eritematoso.
Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raras: calambres en los músculos de las piernas, astenia, artritis crónica.

Trastornos renales y urinarios
Los diuréticos pueden agravar o dejar al descubierto síntomas de retención aguda de orina (alteraciones en el vaciado de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), vasculitis, glucosuria, aumento transitorio de los niveles de creatinina y urea en sangre.
Raras: nefritis intersticial.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
En prematuros tratados con furosemida puede aparecer nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis por depósitos de calcio en el tejido renal.
En prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida puede aumentar el riesgo de conducto arterial de Botal persistente.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raras: procesos febriles; después de una inyección i.m. pueden aparecer reacciones locales como dolor.

Exploraciones complementarias
Raras: los niveles séricos de colesterol y triglicéridos pueden elevarse durante el tratamiento con furosemida.

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 del alcance y las consecuencias de la pérdida de líquidos y electrólitos (p. ej., hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas, incluido bloqueo AV y fibrilación ventricular) a causa de una diuresis excesiva.

Síntomas:
Los síntomas de estas alteraciones incluyen hipotensión grave (con progresión a choque), insuficiencia renal aguda, trombosis, estado confusional agudo, parálisis flácida, apatía y confusión.

Tratamiento:
Cuando aparecen los primeros signos de choque (hipotensión, hiperhidrosis, náuseas, cianosis), debe interrumpirse de inmediato la inyección, colocar al paciente con la cabeza hacia abajo y dejarle espacio para que respire bien.
Reposición de la volemia y corrección del desequilibrio electrolítico; vigilancia de las funciones metabólicas y mantenimiento de la diuresis.

Tratamiento farmacológico en caso de choque anafiláctico: diluir 1 ml de una solución de epinefrina 1:1000 en 10 ml e inyectar lentamente 1 ml de la solución (correspondiente a 0,1 mg de epinefrina), controlar el pulso y la presión arterial y monitorizar al paciente para detectar una posible arritmia. La administración de epinefrina puede repetirse en caso necesario. Posteriormente, inyectar un glucocorticoide por vía intravenosa (p. ej., 250 mg de metilprednisolona), repitiendo la administración en caso necesario.

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

Corregir la hipovolemia con los medios disponibles y complementar con ventilación mecánica, oxígeno y, en caso de choque anafiláctico, con antihistamínicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, Sulfonamidas, solas
Código ATC: CO3C A01
La furosemida es un diurético potente de acción rápida. Desde el punto de vista farmacológico, la furosemida inhibe el sistema de cotransporte (reabsorción) de los siguientes electrólitos Na^+, K^+ y $2Cl^-$, localizados en la membrana de las células luminales de la rama ascendente del asa de Henle. Por consiguiente, la eficacia de la furosemida depende de que el fármaco alcance la luz tubular a través de un mecanismo de transporte de aniones. El efecto diurético ocasiona la inhibición de la reabsorción del cloruro sódico en este segmento del asa de Henle. Como resultado, el porcentaje de sodio excretado puede alcanzar el 35 % de la filtración glomerular de sodio. Los efectos secundarios del aumento de la eliminación del sodio son: el incremento de la excreción de orina y el aumento de la secreción de potasio en el túbulo distal. La excreción de sales de calcio y magnesio también es mayor.

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

En la insuficiencia cardíaca, la furosemida induce una reducción aguda de la precarga cardíaca (mediante el aumento de la capacidad de los vasos sanguíneos). Este efecto vascular temprano parece estar mediado por las prostaglandinas y presupone una función renal aceptable con activación del sistema renina-angiotensina y una síntesis intacta de prostaglandinas. Debido a su efecto natriurético, la furosemida reduce la reactividad vascular a las catecolaminas, que se halla aumentada en pacientes hipertensos.

El efecto diurético de la furosemida se establece en los 15 minutos siguientes a la administración intravenosa.

En sujetos sanos a los que se administró furosemida (dosis de 10 a 100 mg) se observó un aumento de la diuresis y la natriuresis dependiente de la dosis. La duración de la acción en sujetos sanos es de aproximadamente tres horas después de la administración de una dosis de 20 mg de furosemida por vía intravenosa y de tres a seis horas cuando se administra una dosis oral de 40 mg.

En pacientes, la relación entre la concentración tubular de furosemida libre y furosemida unida (determinada mediante la tasa de excreción en orina), y su efecto natriurético, se traduce en una curva sigmoidea, con una tasa de excreción mínima efectiva de aproximadamente 10 µg por minuto. Como consecuencia, una infusión continua de furosemida es más eficaz que inyecciones intravenosas rápidas repetidas. Además, por encima de una determinada dosis en inyección intravenosa rápida, no se produce un aumento del efecto del fármaco. La eficacia de la furosemida se reduce cuando la secreción tubular está disminuida o en casos de unión intratubular del fármaco a la albúmina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución
El volumen de distribución de la furosemida es de 0,1 a 1,2 litros por kg de peso corporal. El volumen de distribución puede ser más elevado en función de la enfermedad concomitante.
La unión a proteínas (principalmente a albúmina) es superior al 98 %.

Eliminación
La furosemida se elimina en su mayor parte en forma no conjugada, principalmente mediante secreción en el tubo proximal. Tras la administración intravenosa, del 60 al 70 % de la dosis de furosemida se elimina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

por esta vía. El metabolito glucurónido de la furosemida constituye entre el 10 y el 20 % de las sustancias recuperadas en la orina. La dosis restante se elimina en las heces, probablemente después de la secreción biliar. Después de la administración intravenosa, la semivida de furosemida en el plasma varía entre 1 y 1,5 horas.
La furosemida se excreta en la leche materna. Atraviesa la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto. La furosemida alcanza concentraciones similares en la madre, el feto y el recién nacido.

Alteración renal
En caso de alteración renal, la eliminación de la furosemida es más lenta y se incrementa su semivida. En pacientes con nefropatía terminal, la semivida media es de 9,7 horas. En caso de insuficiencia multiorgánica, la semivida puede variar entre 20 y 24 horas.
En el síndrome nefrótico, la menor concentración de proteínas plasmáticas da lugar a concentraciones más elevadas de furosemida libre. Por otra parte, la eficacia de furosemida es menor en estos pacientes debido a la unión a la albúmina intratubular y a una reducción de la secreción tubular.
La furosemida es escasamente dializable en pacientes sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica).

Deterioro hepático
En caso de deterioro hepático, la semivida de la furosemida aumenta entre un 30 % y un 90 %, principalmente debido al mayor volumen de distribución. La eliminación biliar podría reducirse (hasta un 50 %). En este grupo de pacientes, existe una mayor variabilidad de los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grave, edad avanzada
La eliminación de la furosemida es más lenta debido a una reducción de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grave o edad avanzada.

Prematuros y recién nacidos a término
Dependiendo del grado de madurez del riñón, la eliminación de la furosemida puede ser más lenta. En niños con capacidad de glucuronidación insuficiente, el metabolismo del fármaco también se reduce. En recién nacidos a término, la semivida suele ser de menos de 12 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica en ratas y perros ocasionaron alteraciones renales (entre otras, degeneración fibrosa y calcificación renal). La furosemida no mostró actividad genotóxica ni carcinógena.
En estudios de toxicología para la función reproductora, se observó un número reducido de glomérulos diferenciados y anomalías óseas en las escápulas, el húmero y las costillas (inducidas por la hipopotasemia) en fetos de ratas, así como hidronefrosis en fetos de ratones y conejos después de la administración de dosis altas. Los resultados de un estudio en ratones y de uno de los tres estudios en conejos mostraron una mayor incidencia y gravedad de hidronefrosis (distensión de la pelvis renal y, en algunos casos, de los uréteres) en fetos de ratas tratadas, en comparación con los de las del grupo de control.
Los conejos prematuros tratados con furosemida tuvieron una mayor incidencia de hemorragia intraventricular que las crías que recibieron solución salina, posiblemente debido a la hipotensión intracraneal inducida por furosemida.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

La solución de furosemida puede precipitar en fluidos con pH bajo. Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Si abrir: 2 años.

Después de la primera apertura: Una vez abierto el producto debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución: La estabilidad físico-química en uso se ha demostrado durante 24 horas a 25ºC protegido de la luz. Des de un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. En caso contrario, los tiempos y condiciones de conservación previos al uso son responsabilidad del usuario y no superaran las 24 horas a 2-8ºC, a no ser que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.
No refrigerar.
Conservar las ampollas en el envase exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

20 mg en 2 ml: ampollas ámbar con dos anillos blancos y un punto de rotura blanco conteniendo 2 ml de solución.

Tamaños de envase:
Para 20 mg en 2 ml: ampolla de 2 ml. Cada envase contiene 5 o 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Furosemida Accord diluida a 1 mg/ml es compatible con solución NaCl 0,9%, y solución compuesta de lactato de sodio durante 24 horas. La dilución de la solución para inyección se ha de hacer bajo condiciones asépticas.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de administrarse para descartar la presencia de partículas o de decoloración. 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. Para un solo uso, desechar cualquier sobrante después del uso.

Furosemida Accord no debe mezclarse con otros medicamentos en la ampolla de inyección.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios