RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Furosemide L.F.M. 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 25 mg di furosemide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di tutte le forme di edemi di genesi cardiaca; ascite in seguito a cirrosi epatica, ostruzione meccanica o insufficienza cardiaca; edemi di origine renale (nella sindrome nefrosica anche in combinazione con ACTH o corticosteroidi).

Trattamento degli edemi periferici.

Trattamento dell'ipertensione di grado leggero o medio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per il trattamento degli edemi, nella maggioranza dei casi, è indicata la dose di 1-3 compresse da 25 mg da somministrarsi in unica volta, preferibilmente al mattino o comunque scegliendo l'ora più idonea in cui si desidera ottenere l'effetto. A seconda della risposta ottenuta la stessa dose può essere ripetuta a distanza di 4 ore. Qualora l'effetto saluretico non fosse sufficiente si consiglia di aumentare la posologia di 1-2 compresse ad intervalli di 4 ore, finché non si raggiunge l'effetto diuretico desiderato.

Per il trattamento dell'ipertensione possono essere sufficienti 1-3 compresse distribuite nelle 24 ore. Nel caso di associazione con farmaci ipotensivi la posologia deve essere opportunamente regolata al fine di evitare fenomeni di potenziamento eccessivo.

Popolazione pediatrica
Nei bambini il dosaggio deve essere ridotto in relazione al peso.
La dose raccomandata per la somministrazione orale è di 2mg/kg di peso corporeo fino ad una dose massima giornaliera di 40mg.

Popolazioni speciali

Ritenzione idrica associata a sindrome nefrosica
La dose orale iniziale raccomandata è da 40 mg a 80 mg al giorno. Questa può essere regolata secondo necessità in base alla risposta. La dose giornaliera totale può essere somministrata in dose singola o suddivisa in più dosi.

Dose nell'insufficienza renale: è necessario un aggiustamento della dose quando la velocità di filtrazione glomerulare diventa inferiore a 10 ml/min.

Dose nell'insufficienza epatica: può essere necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con cirrosi epatica e in quelli con l'insufficienza renale e epatica concomitante. La risposta alla furosemide risulta diminuita nei pazienti con cirrosi epatica.

Modo di somministrazione
Furosemide L.F.M. deve essere assunto a digiuno.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

É necessario assicurare il libero deflusso urinario. L'aumentata produzione di urina può provocare o aggravare i disturbi nei pazienti con ostruzione delle vie urinarie (ad esempio in

pazienti con svuotamento vescicale alterato, iperplasia prostatica o stenosi dell'uretra). Pertanto, questi pazienti richiedono un monitoraggio particolarmente attento, specialmente durante le fasi iniziali del trattamento.

Come per tutti i diuretici si consiglia di iniziare il trattamento della cirrosi epatica con ascite in ambiente ospedaliero, in modo da poter intervenire adeguatamente nel caso si manifesti nel corso della diuresi tendenza al coma epatico.

Il trattamento con Furosemide L.F.M. necessita di regolari controlli medici. In particolare, è necessario un attento monitoraggio con eventuale riduzione della dose nei seguenti casi:

- pazienti con ipotensione,
- pazienti particolarmente a rischio in seguito ad una eccessiva caduta della pressione arteriosa, ad esempio pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello,
- pazienti con diabete mellito latente o manifesto: il diabete latente può diventare palese; il fabbisogno di insulina nel diabete stabilito può aumentare: interrompere la furosemide prima di un test di tolleranza al glucosio;
- pazienti con gotta: la furosemide può aumentare i livelli di acido urico / precipitare la gotta; pazienti con sindrome epatorenale, ad esempio con insufficienza renale funzionale associata a grave epatopatia,
- malattia surrenalica (vedere paragrafo 4.3 - controindicazione nella malattia di Addison; pazienti con ipoproteinemia, ad esempio associata a sindrome nefrosica (l'azione della furosemide può risultarne indebolita e la sua ototossicità potenziata). È richiesta particolare cautela nella determinazione della dose;
- neonati prematuri (per il possibile sviluppo di nefrocalcinosi/nefrolitiasi); è necessario effettuare ecografia renale e monitoraggio della funzione renale.

Nei pazienti trattati con furosemide, particolarmente negli anziani, nei pazienti in terapia con altri medicinali in grado di indurre ipotensione e nei pazienti affetti da altre patologie cliniche che comportano rischi di ipotensione, possono verificarsi casi di ipotensione sintomatica con conseguenti capogiri, svenimenti o perdita della coscienza.

In genere, nel corso di una terapia con furosemide si raccomanda il regolare monitoraggio di sodiemia, potassiemia e creatininemia; in particolare, un rigoroso controllo è richiesto per i pazienti ad elevato rischio di squilibrio elettrolitico o quando si verifica un'ulteriore significativa eliminazione di liquidi (ad es. a seguito di vomito, diarrea o intensa sudorazione). Ipovolemia, disidratazione e qualsiasi alterazione significativa del bilancio elettrolitico ed acido-basico devono essere corretti. Questo può richiedere una transitoria sospensione della somministrazione di furosemide.
Sebbene l'impiego di Furosemide L.F.M. porti solo raramente ad ipopotassiemia, si raccomanda dieta ricca di potassio (patate, banane, arance, pomodori, spinaci e frutta secca). Talvolta può essere anche necessaria adeguata correzione farmacologica.

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

Uso concomitante con risperidone
In studi su risperidone, controllati con placebo, in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una incidenza più alta di mortalità in pazienti trattati con furosemide più risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97 anni) rispetto a pazienti trattati con risperidone da solo (3,1%; età media 80 anni, range 70-96 anni) o furosemide da sola (4,1%; età media 80 anni, range 67-90 anni). L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici a basso dosaggio) non è risultato associato ad una simile evenienza. Non è stato identificato alcun meccanismo fisiopatologico per spiegare questo dato, e non è stato osservato alcun pattern correlabile alla causa di decesso. Tuttavia, prima di decidere l'uso di tale combinazione, deve essere esercitata cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici di questa combinazione o della co-somministrazione con altri potenti diuretici. Non vi è stato aumento dell'incidenza di mortalità in pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza con risperidone. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è risultata un fattore di rischio globale per la mortalità e pertanto deve essere evitata in pazienti anziani con demenza (vedere paragrafo 4.3).

È stata segnalata la possibilità di aggravamento o di attivazione di lupus eritematoso sistemico (vedere paragrafo 4.8).

Da usare sotto il diretto controllo medico.

Furosemide L.F.M. non modifica i valori pressori nel normoteso, mentre risulta ipotensiva nell'iperteso; nelle gravi forme di ipertensione si raccomanda il trattamento in associazione ad altri presidi.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con il cibo
La possibilità e l'eventuale grado di alterazione dell'assorbimento della furosemide somministrata insieme al cibo sembrano dipendere dalla sua formulazione farmaceutica. Si raccomanda che la formulazione orale sia assunta a stomaco vuoto.

Associazioni non raccomandate
In casi isolati la somministrazione endovenosa di furosemide entro 24 ore dall'assunzione di cloralio idrato può provocare arrossamento cutaneo, sudorazione improvvisa, agitazione, nausea, aumento della pressione arteriosa e tachicardia. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione contemporanea di furosemide e cloralio idrato.

La furosemide può potenziare l'ototossicità degli aminoglicosidi e di altri farmaci ototossici. Dato che questo può determinare l'insorgenza di danni irreversibili, i suddetti farmaci possono essere usati in associazione alla furosemide soltanto in caso di necessità cliniche evidenti.

Precauzioni per l'uso
La contemporanea somministrazione di furosemide e cisplatino comporta il rischio di effetti ototossici. Inoltre, la nefrotossicità del cisplatino può risultare potenziata se la furosemide non viene somministrata a basse dosi (ad es. 40 mg a pazienti con funzionalità renale normale) ed in presenza di un bilancio idrico positivo, quando la furosemide viene impiegata per ottenere una diuresi forzata durante trattamento con cisplatino.

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

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

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

Risperidone: si deve esercitare cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici della combinazione o co-trattamento con furosemide o con altri diuretici potenti, prima della decisione di utilizzare tale combinazione. Vedere paragrafo 4.4 per l'aumento di mortalità in pazienti anziani con demenza co-trattati con risperidone.

Levotiroxina: alte dosi di furosemide possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto. Ciò può determinare un aumento iniziale e transitorio di ormoni tiroidei liberi e una diminuzione complessiva totale dei livelli di ormone tiroideo. Il significato clinico di questa interazione non è noto. I livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati.

Da considerare con attenzione
La concomitante somministrazione di antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico, può ridurre l'effetto della furosemide. Nei pazienti con disidratazione o con

ipovolemia gli antinfiammatori non steroidei possono indurre insufficienza renale acuta. La furosemide può accentuare la tossicità dei salicilati.

La riduzione dell'effetto della furosemide può presentarsi in caso di somministrazione concomitante di fenitoina.

Gli effetti dannosi dei farmaci nefrotossici possono essere aumentati.

La somministrazione di corticosteroidi, carbenoxolone e dosi elevate di liquirizia, nonché l'uso prolungato di lassativi può aumentare il rischio di ipopotassiemia.

Talune alterazioni elettrolitiche (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesiemia) possono incrementare la tossicità di alcuni farmaci (ad es. preparati a base di digitale e farmaci che inducono la sindrome del QT lungo).

In caso di concomitante somministrazione di furosemide e farmaci antiipertensivi, diuretici o altri farmaci ad azione potenzialmente antiipertensiva, ci si deve aspettare una più accentuata caduta pressoria.

Probenecid, metotrexato e altri farmaci che, come la furosemide, sono escreti prevalentemente per via renale, possono ridurre l'effetto della furosemide. Al contrario, la furosemide può ridurre l'eliminazione renale di queste sostanze. In caso di trattamento con alte dosi (sia di furosemide che di altri farmaci) può verificarsi un aumento delle concentrazioni sieriche dell'una e degli altri. Di conseguenza aumenta il rischio di eventi avversi dovuti alla furosemide od alle altre terapie concomitanti.

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

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

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

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

Inibitori della renina: aliskiren può ridurre le concentrazioni plasmatiche di furosemide somministrata per via orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La furosemide attraversa la barriera placentare. Nel primo trimestre di gravidanza Furosemide L.F.M. non deve essere somministrato. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza Furosemide L.F.M. può essere utilizzato, ma solo nei casi di impellente necessità clinica. Un trattamento durante gli ultimi due trimestri di gravidanza richiede il monitoraggio della crescita fetale.

Allattamento
La furosemide passa nel latte materno e può inibire la lattazione, pertanto durante il trattamento con furosemide occorre interrompere l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcune reazioni avverse (ad es. una non prevista e grave diminuzione della pressione arteriosa) possono compromettere la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e, pertanto, rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità rivestono un'importanza particolare (ad es. guidare veicoli o usare macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono derivate da dati di letteratura relativi a studi in cui la furosemide è stata utilizzata in un totale di 1387 pazienti, a qualsiasi dosaggio e in qualsiasi indicazione. Quando la categoria di frequenza per la stessa reazione avversa era diversa, è stata selezionata la categoria di frequenza più alta.

Nella tabella sottostante la frequenza delle reazioni avverse è riportata secondo la seguente convenzione: Molto comune: ≥ 1/10; Comune: ≥ 1/100 e < 1/10; Non comune: ≥ 1/1.000 e < 1/100; Raro: ≥ 1/10.000 e < 1/1.000; Molto raro: < 1/10.000; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetti indesiderati**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Emoconcentrazione
	Non comuni	Trombocitopenia
	Rari	Leucopenia, eosinofilia
	Molto rari	Anemia aplastica, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Rari	Gravi reazioni anafilattiche o anafilattoidi (per esempio con shock)

	Non nota	Aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni	Alterazioni elettrolitiche (compresi quelli sintomatici); disidratazione e ipovolemia specialmente in pazienti anziani
	Comuni	Iposodiemia, ipocloremia, ipopotassiemia, iperuricemia e gotta
	Non comuni	Alterata tolleranza al glucosio Manifestazione clinica di un diabete mellito latente
	Non nota	Ipocalcemia, ipomagnesiemia, alcalosi metabolica, aumento di urea, Pseudo-sindrome di Bartter nel contesto di un abuso e/o di un uso a lungo termine di furosemide
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Encefalopatia epatica in pazienti con insufficienza epatocellulare
	Non comuni	Sonnolenza, cefalea, vertigini, stato confusionale
	Rari	Parestesie
	Non nota	Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica o ad altre cause)
Patologie dell'occhio	Non comuni	Alterazioni visive
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni	Disturbi dell'udito solitamente transitori, specialmente in pazienti con insufficienza renale, ipoproteinemia (per esempio nella sindrome nefrotica) e/o in caso di somministrazione endovenosa troppo rapida di furosemide Sordità talvolta irreversibile dopo somministrazione orale o endovenosa di furosemide
	Molto rari	Tinnito
Patologie cardiache	Non comuni	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni (per infusione endovenosa)	Riduzione pressione arteriosa compresa ipotensione ortostatica

	Rari	Vasculiti
	Non nota	Trombosi
Patologie gastrointestinali	Non comuni	Secchezza delle fauci, nausea, disturbi della motilità intestinale
	Rari	Vomito, diarrea
	Molto rari	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari	Molto rari	Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Orticaria, prurito, eruzione cutanea, porpora, dermatite bollosa, eritema multiforme, pemfigoide, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilità
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS), reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni	Crampi muscolari, tetania, miastenia
	Non nota	Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi, spesso nel contesto di una grave ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.3).
Patologie renali e urinarie	Comuni	Poliuria
	Rari	Nefrite interstiziale
	Non nota	ritenzione urinaria (in pazienti con ipertrofia prostatica, stenosi dell'uretra o difficoltà di svuotamento vescicale); nefrocalcinosi/nefrolitiasi (in neonati pre-termine trattati con furosemide); insufficienza renale.
Patologie congenite, familiari e genetiche	Non nota	Aumento del rischio di persistenza del dotto arterioso pervio quando la furosemide viene somministrata a neonati prematuri durante le prime settimane di vita.
Patologie sistemiche e	Non comuni	Stanchezza

condizioni relative alla sede di somministrazione	Rari	Febbre
Esami diagnostici	Molto comuni	Creatinina ematica aumentata, trigliceridi ematici aumentati
	Comuni	Colesterolo ematico aumentato
	Molto rari	Transaminasi aumentate
	Non noti	Urea ematica aumentata, cloruro urinario aumentato, sodio urinario aumentato

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

4.9 Sovradosaggio

Il quadro clinico in seguito a sovradosaggio acuto o cronico dipende, in primo luogo, dall'entità e dalle conseguenze della perdita idroelettrolitica, ad es. ipovolemia, disidratazione, emoconcentrazione, aritmie cardiache (comprendendo blocco A-V e fibrillazione ventricolare). I sintomi di questi disturbi sono costituiti da ipotensione grave (fino allo shock), insufficienza renale acuta, trombosi, stati di delirio, paralisi flaccida, apatia e stato confusionale.
Non è noto alcun antidoto specifico per la furosemide. Se l'assunzione del farmaco ha appena avuto luogo, si può tentare di limitare l'assorbimento sistemico del principio attivo mediante provvedimenti come la lavanda gastrica o tali da ridurre l'assorbimento (ad es. carbone attivo). Devono essere corretti gli squilibri clinicamente rilevanti del bilancio idroelettrolitico. Congiuntamente alla prevenzione ed al trattamento sia delle gravi complicanze derivanti da tali squilibri che di altri effetti sull'organismo, l'azione correttiva può richiedere un monitoraggio intensivo delle condizioni cliniche, nonché adeguate misure terapeutiche. Nel caso di pazienti con disturbi della minzione, come nel caso di ipertrofia prostatica o stato di incoscienza, è necessario provvedere al ripristino del libero deflusso urinario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica maggiore, codice A.T.C.: C03CA01

Meccanismo d'azione

La furosemide, saluretico di sintesi, determina aumento dell'eliminazione idrica e sodica persino nei casi in cui la filtrazione glomerulare è fortemente limitata. L'effetto natriuretico è dose-dipendente e pertanto la furosemide permette di ottenere diuresi
guidata; l'eliminazione urinaria di potassio è invece notevolmente limitata. Ne consegue che il rapporto sodio-potassio risulta estremamente favorevole.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La furosemide viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Il Tmax per le compresse è di circa 1 – 1,5 ore, mentre per la soluzione orale è di 0,6 ore. L'assorbimento del farmaco dimostra una marcata variabilità inter- ed intra-individuale.
La biodisponibilità nel volontario sano è di circa 50% – 70% per le compresse e circa 80% per la soluzione orale. Nei pazienti, la biodisponibilità del farmaco è influenzata da vari fattori comprese le patologie sottostanti e può essere ridotta al 30% (ad es. nella sindrome nefrosica).

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

Eliminazione
Furosemide viene eliminata principalmente in forma immodificata, attraverso secrezione nel tubulo prossimale. Dopo somministrazione endovenosa circa il 60% - 70% del farmaco viene eliminato attraverso questa via. Vi è un metabolita glucuronizzato per circa il 10-20% del totale escreto nelle urine. La quota rimanente viene escreta nelle feci, probabilmente in seguito a secrezione biliare.
L'emivita terminale della furosemide dopo somministrazione endovenosa è di circa 1 – 1,5 ore.
Furosemide viene escreta nel latte materno. Inoltre attraversa la barriera placentare e passa lentamente nel feto. Nel feto e nel neonato raggiunge le stesse concentrazioni ritrovate nella madre.

Patologie renali
L'eliminazione della furosemide risulta rallentata nei pazienti con insufficienza renale e l'emivita risulta prolungata fino a 24 ore nei pazienti con grave insufficienza renale.
Nella sindrome nefrosica le ridotte concentrazioni di proteine plasmatiche portano ad una più elevata concentrazione di furosemide libera (non legata). Dall'altro lato però l'efficacia della furosemide risulta ridotta in questi pazienti per via del legame all'albumina intratubulare e della ridotta secrezione tubulare.

Furosemide è scarsamente dializzabile nei pazienti sottoposti ad emodialisi, dialisi peritoneale e CAPD.

Insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica l'emivita di furosemide risulta aumentata dal 30% al 90% principalmente per via di un maggiore volume di distribuzione. Inoltre in questi pazienti vi è un'ampia variazione in tutti i parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta
Studi condotti in varie specie di roditori e nel cane somministrando furosemide per via orale ed endovenosa hanno rivelato una bassa tossicità acuta. La DL_{50} di furosemide per via orale nel topo e nel ratto è compresa tra 1050 mg/kg e 4600 mg/kg peso corporeo, mentre nella cavia è di 243 mg/kg. Nel cane la DL_{50} è di circa 2000 mg/kg per via orale ed è superiore a 400 mg/kg peso corporeo per via e.v.

Tossicità cronica
Con la somministrazione di furosemide per 6 e 12 mesi nel ratto e nel cane si sono riscontrate alterazioni renali (compresa fibrosi focale, calcificazione) ai dosaggi più alti (da 10 a 20 volte la dose terapeutica nell'uomo).

Ototossicità
Furosemide può interferire con i meccanismi di trasporto nella stria vascolare dell'orecchio interno, con possibile risultato di disturbi uditivi che sono generalmente reversibili.

Cancerogenesi
Furosemide a dosaggi di circa 200 mg/kg/die peso corporeo (14.000 ppm) è stata somministrata con la dieta a topi e ratti femmine per un periodo di 2 anni. Nel topo, ma non nel ratto, è stata rilevata un'aumentata incidenza di adenocarcinomi mammari. Questa dose è notevolmente più alta della dose terapeutica somministrata all'essere umano. Inoltre queste neoplasie erano morfologicamente identiche ai tumori di natura spontanea osservati nel 2% - 8% dei controlli.
Pertanto appare poco probabile che l'incidenza di tumori sia rilevante nel trattamento dell'essere umano. Infatti non vi è alcuna evidenza di un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari in seguito all'utilizzo di furosemide. Sulla base di studi epidemiologici una classificazione per cancerogenesi di furosemide nell'uomo non appare possibile. In uno studio sulla cancerogenesi nei ratti sono state somministrate dosi giornaliere di furosemide di 15 e 30 mg/kg peso corporeo. Nei ratti maschi alla dose di 15 mg/kg, ma non alla dose di 30 mg/kg, si è rilevato un aumento marginale dei tumori non comuni. Questi risultati sono considerati casuali. Nel ratto, studi di cancerogenesi alla vescica indotta da nitrosamine non hanno rivelato alcuna evidenza che furosemide possa agire da fattore di promozione.

Mutagenesi

In studi in vitro su cellule batteriche e di mammiferi, sono stati ottenuti risultati sia positivi sia negativi. Tuttavia è stata osservata induzione di mutazioni genetiche e cromosomiali solamente quando furosemide ha raggiunto concentrazioni citotossiche.

Tossicologia riproduttiva
Furosemide non ha compromesso la fertilità nel ratto femmina e maschio a dosi giornaliere di 90 mg/kg peso corporeo e nel topo maschio e femmina a dosi giornaliere di 200 mg/kg per via orale. Non sono stati osservati effetti embriotossici o teratogeni rilevanti in varie specie di mammiferi compresi topi, ratti, gatti, conigli e cani in seguito a trattamento con furosemide. Un ritardo nella maturazione renale – riduzione del numero di glomeruli differenziati – è stato descritto nella prole di ratti trattati con dosi di 75 mg/kg di furosemide ai giorni 7 - 11 e 14 - 18 della gravidanza. Furosemide attraversa la barriera placentare e nel cordone ombelicale raggiunge concentrazioni
pari al 100% della concentrazione sierica nella madre. Ad oggi non sono state rilevate
malformazioni nell'essere umano che possano essere collegate all'esposizione a furosemide. Tuttavia, non è stata ottenuta esperienza sufficiente a permettere la formulazione di una valutazione definitiva sui possibili effetti dannosi a carico dell'embrione/feto. La produzione urinaria nel feto può essere stimolata in utero.

Popolazione pediatrica
Nei neonati prematuri trattati con furosemide è stata osservata nefrolitiasi e nefrocalcinosi.
Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sul lattante della furosemide ingerita con il latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale ben chiusa per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 e 60 compresse da 25 mg confezionate in blister di alluminio / PVC.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LABORATORIO FARMACOLOGICO MILANESE S.r.1. - Via Monterosso 273, 21042 Caronno Pertusella (VA).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Furosemide L.F.M. 25 mg 30 compresse A.I.C. n.: 030210013
Furosemide L.F.M. 25 mg 60 compresse A.I.C. n.: 030210025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data di prima autorizzazione: 17 dicembre 1993.
Data dell'ultimo rinnovo: giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
11/2021