

FUROSEMIDA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Furosemida 20 mg/2 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

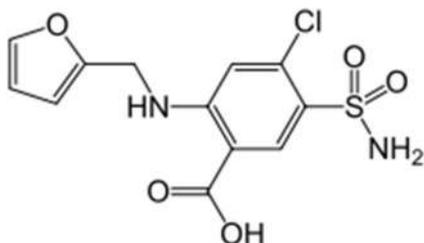
Cada 2mL de solución contiene:

Furosemida 20 mg

Excipientes c.s.

0.33 mmol (7.6 mg) de sodio.

2.727 mg de metabisulfito de sodio.



Ácido 4-Cloro-N-(2-furilmetil)-5- sulfamoilantranílico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Furosemida 20 mg/2 mL se presenta en forma de solución inyectable para administración por vía intravenosa e intramuscular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Diurético, antihipertensivo.

Furosemida se usa en el tratamiento de:

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Principios generales

Se debe utilizar la dosis menor efectiva.

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

Las vías de administración son: vía intravenosa o intramuscular.

La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos que requieran una diuresis rápida y efectiva y cuando la administración oral no es viable o no es eficiente (p. ej. absorción intestinal alterada). Cuando se utilice la administración parenteral, se recomienda el cambio a la administración oral tan pronto como sea posible.

La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en que no sea posible la administración oral ni la administración intravenosa.

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

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

Adultos

Dosis inicial

20 a 40 mg (1 o 2 ampollas) administrados vía intravenosa (o intramuscular en casos excepcionales).

Dosis máxima

La dosis máxima varía en función de la respuesta individual. Si se requiere más dosis, se debe administrar incrementando 20 mg y no con aumento de frecuencia.

La dosis máxima recomendada en adultos es de 1.500 mg, aunque en casos excepcionales se puede llegar a 2000 mg.

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

Población pediátrica

Sólo se recomienda la administración intravenosa de furosemida a niños menores de 15 años en casos excepcionales (eventualmente perfusión lenta). La dosis se adapta al peso corporal y los intervalos de dosificación recomendados van de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal al día hasta un máximo de 20 mg como dosis máxima diaria.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia grave de la función renal (creatinina en suero >5 mg/dL), se recomienda que el intervalo de perfusión no sea superior a 2.5 mg por minuto.

Población geriátrica

La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, incrementando gradualmente la dosis hasta conseguir la respuesta necesaria.

Recomendaciones de dosificación

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

- Edema asociado a fallo cardiaco congestivo crónico y agudo

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

- Edema asociado a enfermedad renal

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

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

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

Enfermedad renal crónica: La dosis de furosemida debe ser determinada empezando con una perfusión intravenosa continua de 0,1 mg por minuto e incrementando luego gradualmente la velocidad cada media hora en función de la respuesta.

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

En pacientes dializados, las dosis de mantenimiento habituales van de 250 mg a 1500 mg diarios.

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

- Edema asociado a enfermedad hepática

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

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

- Edema pulmonar (en fallo cardiaco agudo)

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

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

- Crisis hipertensivas

La dosis inicial recomendada en crisis hipertensivas es de 20 mg a 40 mg administrados en bolos por inyección intravenosa. Esta dosis puede adaptarse a la respuesta según sea necesario.

- Sostén de la diuresis forzada en caso de envenenamiento

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

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

Forma de administración

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

La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en que no sea posible la administración oral ni la administración intravenosa. Debe señalarse que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de situaciones agudas como el edema pulmonar.

4.3. Contraindicaciones

Furosemida no debe usarse:

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.
- En pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas (p. ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas), ya que pueden mostrar sensibilidad cruzada a furosemida.
- En pacientes con insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- En pacientes con insuficiencia hepática.
- En mujeres en periodo de lactancia.
- En pacientes con hipocalemia severa (hipopotasemia).
- En pacientes con hiponatremia severa.
- En pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- Insuficiencia renal o hepática (estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus y pacientes con hipertrofia prostática.

Debe asegurarse que la micción es posible.

Los pacientes con obstrucción parcial que afecta la micción (por ejemplo pacientes con problemas en el vaciamiento de vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), requieren de la monitorización cuidadosa, de predominio en estados iniciales del tratamiento ya que un aumento en la producción de orina puede provocar o agravar la enfermedad. Se requiere monitorización médica en:

- Pacientes con hipotensión o un particular riesgo ante un descenso pronunciado de la presión arterial, p. Ej. Pacientes con estenosis coronaria o cerebral significativa.
- Pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta o variación de la glicemia.
- Pacientes con gota o hiperuricemia.
- Pacientes con enfermedad hepática o 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.
- **Coadministración con sales de Litio.**
- **Porfiria aguda.**
- En niños prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis/nefrolitiasis; la función renal debe ser monitorizada y se debe realizar una ultrasonografía).

Se recomienda un control periódico de los niveles de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento y control de pacientes con riesgo de desarrollar desequilibrio electrolítico y de pérdida

de fluidos (p. ej. debida a vómitos, diarrea o sudoración intensa). Estas alteraciones (deshidratación e hipovolemia) deben corregirse con interrupción del tratamiento con furosemida.

Se requiere precaución en paciente con reducción de volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidades de trombosis y embolismo, particularmente en la población geriátrica, asociado al exceso de furosemida.

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad renal progresiva y severa.

La administración con sorbitol puede aumentar la deshidratación.

Debe usarse con precaución en pacientes con Lupus eritematoso sistémico ya que existe la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Debe emplearse con precaución cuando se administra junto con medicamentos que prolonguen el QT.

Ototoxicidad

Puede aumentar el riesgo si se administra concomitante con otros ototóxicos.

Uso en deportistas

Puede resultar positivo en las pruebas de dopaje. Esto debe advertirse a los pacientes.

Uso concomitante con risperidona

En pacientes mayores de 65 años con demencia, se ha observado una incidencia alta de mortalidad en pacientes tratados con furosemida y risperidona en comparación con los pacientes tratados sólo con risperidona o furosemida sola. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente tiazidas utilizadas a dosis bajas) no se ha asociado con resultados similares.

No se ha identificado ningún mecanismo fisiopatológico para explicar estos resultados y no se ha observado ningún modelo consecuente para 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 ha habido ningún aumento en la incidencia de mortalidad entre pacientes que utilizan 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 mayores de 65 años con demencia (ver sección 4.3).

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Se recomienda retirar el tratamiento si aparece reacción de fotosensibilidad. Si se considera necesaria la re-administración, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o luz artificial.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por cada 2 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con otros medicamentos

Asociaciones no recomendadas

Hidrato de cloral

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

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 solo deberían utilizarse con furosemida si existen razones médicas que lo requieran.

Precauciones por uso concomitante

Cisplatino

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

Sucralfato

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

Litio

Furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede incrementar los niveles séricos de litio, aumentando el riesgo de toxicidad, incluyendo aumento del riesgo de los efectos cardiotóxicos

y neurotóxicos del litio. Por ello, se recomienda que los niveles de litio sean monitorizados cuidadosamente en pacientes que reciben esta combinación.

Antihipertensivos / medicamentos con potencial hipotensor (ej. diuréticos)

Si estos medicamentos 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 (incluyendo casos de fallo renal) cuando se les administran por primera vez, a dosis elevadas, o junto con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (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 o un antagonista de los receptores de angiotensina II.

Risperidona

Debe tenerse precaución y antes de tomar la decisión de uso deben considerarse los riesgos y beneficios de la combinación con furosemida o tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes.

Levotiroxina

Altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas a proteínas transportadoras, por lo tanto, conduce a un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres, seguido de una disminución global de los niveles totales de hormona tiroidea.

Los niveles de la hormona tiroidea deben ser controlados.

Asociaciones a tener en cuenta

Antiinflamatorios no esteroideos

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

Fenitoína

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

Antibióticos y otros fármacos nefrotóxicos

Furosemida puede potenciar el efecto tóxico de los antibióticos y fármacos nefrotóxicos.

Corticosteroides, carbenoxolona, cantidades importantes de regaliz y laxantes (en caso de uso prolongado)

Cuando se administran conjuntamente con Furosemida puede incrementar el riesgo de desarrollo de una hipopotasemia.

Digitálicos / inductores de la prolongación del intervalo QT

Fármacos con un riesgo aumentado de prolongación del intervalo QTc y torsades-de-pointes relacionado con hipocalcemia. Trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) pueden provocar una prolongación del intervalo QT y por tanto el riesgo de arritmias se incrementa cuando se administran concomitantemente con sustancias activas que prolongan el intervalo QT o provocan hipocalcemia como:

- Antiarrítmicos clase I y III (ej. Quinidina, hidroquinidina, disopiramida, Amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida).
- Glucósidos cardiacos (digoxina), la administración concomitante de furosemida aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y puede conducir a arritmias fatales.
- Antipsicóticos (como sultoprida, fenotiazinas [ej. clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina], benzamidas [amisulprida, sulpirida], butirofenonas [ej. droperidol, haloperidol]).
- Otros neurolépticos [pimozida].
- Otras sustancias [ej. bepridil, cisaprida, eritromicina, halofantrina, esparfloxacino, pentamidina, quinolina, etc.

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

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 (en particular furosemida con alguno de los otros fármacos), se podría llegar a un incremento de los niveles séricos y por tanto a un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos debidos a furosemida o a la medicación concomitante.

Antidiabéticos /simpaticomiméticos con efecto hipertensor

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.

Cefalosporinas

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

Ciclosporina A

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

Radiocontraste

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 solo debe utilizarse si el beneficio justifica el riesgo para el feto, requiriendo monitorización fetal. No se debe administrar durante el embarazo a menos que existan razones médicas que lo requieran.

Lactancia

Furosemida pasa a la leche materna y puede inhibir la lactancia. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Furosemida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que otros fármacos que modifican la tensión arterial, los pacientes con tratamiento con Furosemida no deben conducir ni manejar maquinaria, dado los mareos o síntomas relacionados, especialmente en el inicio del tratamiento, cuando se aumente la dosis, se cambie el tratamiento o cuando se ingiera alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Alteraciones de electrolitos (incluyendo alteraciones sintomáticas), deshidratación e hipovolemia, especialmente en pacientes ancianos; aumento de creatinina y triglicéridos en sangre.
	Frecuente	Hiponatremia, hipocloremia, hipokalemia, aumento del colesterol en sangre, aumento de ácido úrico en sangre y ataques de gota ¹ .
	Poco frecuente	Disminución en la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse diabetes mellitus latente ² .
	No conocida	Hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de urea en sangre, alcalosis metabólica, pseudo síndrome de Bartter, con el uso inadecuado o por tiempo prolongado de furosemida.
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática ³ .
	Rara	Vasculitis
	No conocida	Trombosis
Trastornos renales y urinarios ⁴	Frecuente	Aumento del volumen urinario.
	Rara	Nefritis intersticial.
	No conocida	Retención de orina en pacientes con obstrucción parcial del flujo de orina, aumento de sodio y cloro en orina, nefrocalcinosis/nefrolitiasis en niños prematuros, falla renal.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Nauseas.
	Rara	Vómito, diarrea.
	Muy rara	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Colestasis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas.
Trastornos del oído y laberinto	Poco frecuente	Trastornos auditivos, 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. Se han reportado casos de sordera, a veces irreversible, después de la administración oral o IV de furosemida.
	Rara	Tinnitus
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Reacciones cutáneas y de las mucosas como prurito, urticaria, otras erupciones o ampollas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, púrpura y fotosensibilidad, dermatitis bullosa, penfigoide bulloso,
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y rash asociada a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Reacciones liquenoides.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (por ej. con shock)
	No conocida	Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.
	Frecuente	Encefalopatía ⁵ hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular.
	Rara	Parestesia
	No conocida	Mareo, desmayo o pérdida de la consciencia, dolor de cabeza
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuente	Hemoconcentración
	Poco frecuente	Ocasionalmente puede aparecer trombocitopenia.
	Rara	En raras ocasiones puede aparecer leucopenia, eosinofilia..
	Muy rara	En casos aislados pueden aparecer agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Se han informado casos de rhabdomiolisis, a menudo asociado con hipopotasemia grave
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	No conocida	Aumento el riesgo de persistencia de un ductus arteriosus patente cuando se administra furosemida a niños prematuros durante las primeras semanas de vida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rara	Fiebre
	No conocida	Reacciones locales como dolor después de la administración intramuscular.

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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, 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, furosemida puede precipitar una nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Si furosemida se administra a niños prematuros durante las primeras semanas de vida, puede ocasionar un aumento del riesgo de persistencia de un ductus arterioso patente.

⁵ Alteraciones mentales con problemas de hígado.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

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

Tratamiento

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

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico clínicamente relevantes. Esta corrección puede requerir una monitorización médica intensiva, y medidas generales y 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 techo alto: sulfamidas, solas.

Código ATC: C03CA 01.

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 microgramos por minuto. Por consiguiente, la perfusión continua de furosemida es más eficaz

que las inyecciones en bolo repetidas. Además, por encima de una determinada dosis en bolo del fármaco no se produce un aumento del efecto. El efecto de la furosemida se ve reducido si está disminuida la secreción tubular o la unión intratubular del fármaco a la albúmina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

La biodisponibilidad del fármaco está influenciada por diversos factores que incluyen enfermedades subyacentes y puede estar reducida al 30% (p.ej. síndrome nefrótico).

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

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

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

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

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

Enfermedad renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grave, edad avanzada

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

Niños prematuros y nacidos a término

En función del grado de madurez del riñón, la eliminación de furosemida puede ser más lenta. El metabolismo del fármaco también se reduce si se ve afectada la capacidad de glucuronización en el niño. La vida media terminal es inferior a 12 horas en niños de una edad post-concepcional de más de 33 semanas. En niños de 2 meses de edad o más, el aclaramiento terminal es el mismo que en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

No se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos relevantes en distintas especies de mamíferos incluyendo ratón, rata, gato, conejo y perro, tras tratamiento con furosemida. Se ha descrito retraso de la maduración renal – reducción en el número de glomérulos diferenciados – en

la progenie de ratas tratadas con 75 mg de furosemida por kg de peso corporal, durante los días 7 a 11 y 14 a 18 de la gestación.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

24 meses

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Furosemida 20 mg/2 mL se presenta en caja por 10, 50 y 100 ampollas de vidrio tipo I ámbar por 2 mL cada una.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucaresa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20 de septiembre de 2017

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/39968/FT_39968.pdf Consultada el 20 de septiembre de 2017

SANOFI. Furosemide Company Core Data Sheet, versión 12. 23 de junio de 2017.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos INVIMA, Acta No. 23, Noviembre de 2015.