

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Furosemida Hikma 20 mg/2 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ampola contém 20 mg de furosemida como substância ativa.

Excipiente com efeito conhecido:

Furosemida Hikma contém 7,7 mg de sódio em cada ampola de 2 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão

Apresenta-se na forma de solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento de edemas devidos a cardiopatias e hepatopatias (ascite);
- Tratamento de edemas de origem renal (no caso do síndrome nefrótico é essencial o tratamento da enfermidade de base);
- Tratamento de edemas em resultado de queimaduras;
- Insuficiência cardíaca aguda, em particular no edema pulmonar;
- Crises hipertensivas, conjuntamente com outras medidas terapêuticas;
- Apoio à diurese forçada no caso de intoxicações.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose utilizada terá de ser a mais baixa que seja suficiente para atingir o efeito desejado.

A furosemida é administrada por via intravenosa apenas quando a administração oral não é exequível ou não é eficaz (por exemplo, no caso de comprometimento da absorção intestinal) ou no caso de ser necessário um efeito rápido. Se for utilizada a terapia por via intravenosa, recomenda-se a transferência para a terapia por via oral logo que tal seja possível.

Para obter uma maior eficácia e evitar contrarregulação, é geralmente de preferir uma perfusão de furosemida em vez de injeções de bólus repetidas. Nos casos em que a perfusão contínua de furosemida não é exequível, no seguimento do tratamento após uma ou várias doses agudas por bólus, é preferível um regime posológico de seguimento com doses baixas administradas em intervalos curtos (aproximadamente 4 horas) a um regime com administração por bólus de doses elevadas em intervalos longos.

Nos adultos, a dose diária máxima de furosemida recomendada, tanto para a administração por via oral como para a administração por via intravenosa é de 1500 mg. A utilização da dose máxima depende da reação individual.

População pediátrica

Nas crianças, a dose recomendada de furosemida para administração oral é de 2 mg/kg de peso corporal até uma dose diária máxima de 40 mg. A dose recomendada de furosemida para administração parentérica é de 1 mg/kg de peso corporal até uma dose diária máxima de 20 mg.

A duração do tratamento depende da indicação terapêutica e é determinado pelo médico para cada doente numa base individualizada.

Recomendações de dosagem particulares

A dosagem para adultos, é geralmente, baseada nas seguintes orientações:

- Tratamento de edemas associados à insuficiência cardíaca congestiva aguda

A dose inicial recomendada é de 20 a 40 mg administrados por bólus intravenoso. A dose pode ser ajustada se necessário de acordo com a resposta obtida.

- Tratamento de edemas associados a insuficiência renal crónica

A resposta natriurética à furosemida depende de inúmeros fatores, incluindo da gravidade da insuficiência renal e do equilíbrio de sódio, e, consequentemente o efeito de uma dose não pode ser previsto de uma forma precisa. Em doentes com insuficiência renal crónica, a dose deve ser titulada cuidadosamente para que a drenagem do edema seja gradual. No caso de adultos, isto significa que a dose pode conduzir a uma perda de aproximadamente de 2 kg de peso corporal (aproximadamente 280 mmol Na⁺) por dia.

No caso de tratamento intravenoso, a dose de furosemida pode ser determinada começando com uma perfusão intravenosa contínua de 0,1 mg por minuto, aumentando depois gradualmente a taxa a cada meia hora de acordo com a resposta.

- Manutenção da excreção de fluído no caso de insuficiência renal aguda

A hipovolemia, hipotensão e desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base terão de ser corrigidos antes de iniciar o tratamento com furosemida. É recomendável que a transferência da via de administração intravenosa para a via oral seja efetuada o mais rapidamente possível.

A dose inicial recomendada é de 40 mg administrada na forma de injeção intravenosa. Se tal dosagem não conduzir ao aumento desejado na excreção de fluído, a furosemida pode ser administrada em perfusão intravenosa contínua, começando com uma taxa de perfusão de 50 mg a 100 mg por hora.

- Tratamento de edemas associados à síndrome nefrótica

A dose inicial diária recomendada é de 40 mg a 80 mg. Esta dose pode ser ajustada conforme necessário, de acordo com a resposta. A dose diária total pode ser administrada em dose única ou em várias doses fracionadas.

- Tratamento de edemas de origem hepática

A furosemida é utilizada para complementar o tratamento com antagonistas de aldosterona nos casos em que o tratamento com estes agentes em monoterapia não é suficiente. De forma a evitar complicações, tais como a intolerância ortostática ou desequilíbrios eletrolíticos ou ácido-base, a dose deve ser titulada cuidadosamente para que a perda inicial de líquido seja gradual. No caso de adultos, tal significa a dose que conduz a uma perda aproximada de 0,5 kg de peso corporal por dia.

A dose oral inicial recomendada é de 20 mg a 80 mg diários. Esta dose pode ser ajustada conforme necessário de acordo com a resposta obtida. Esta dose diária pode ser administrada em dose única ou em várias doses fracionadas. No caso de o tratamento intravenoso ser absolutamente necessário, a dose unitária inicial é de 20 mg a 40 mg.

- Hipertensão

A furosemida pode ser utilizada em monoterapia ou em conjunto com outros agentes antihipertensores.

A dose de manutenção habitual é de 20 mg a 40 mg diários. Em caso de hipertensão associada a insuficiência renal crónica, poderá ser necessária uma dose superior.

- Crises hipertensivas

A dose inicial recomendada é de 20 mg a 40 mg administrada em injeção por bólus intravenoso. Esta dose pode ser ajustada conforme necessário de acordo com a resposta obtida.

- Apoio à diurese forçada no caso de intoxicações

Para além das soluções polieletrolíticas é também administrada furosemida por via intravenosa. A dose é dependente da resposta à furosemida. As perdas de fluidos e de eletrólitos podem ser corrigidas antes e durante o tratamento. Em caso de intoxicação por substâncias ácidas ou alcalinas, a eliminação pode ser incrementada respetivamente através da alcalinização ou acidificação da urina.

A dose inicial recomendada é de 20 mg a 40 mg administrados por via intravenosa.

Populações especiais

Crianças

Nas crianças a dosagem deve ser reduzida em função do peso corporal. Para doses máximas em crianças veja por favor , a secção 4.2 "Posologia".

Administração

Perfusão/injeção intravenosa: A furosemida intravenosa tem de ser injetada ou perfundida lentamente; não deve ser excedido um débito de 4 mg por minuto. Nos doentes com insuficiência grave da função renal (creatinina sérica > 5 mg/dl), recomenda-se que o débito de perfusão de 2,5 mg por minuto não seja excedido.

Injeção intramuscular: A administração intramuscular tem de ser restringida a casos excepcionais, onde quer a administração por via oral, quer por via intravenosa não são exequíveis. Deve-se ter em consideração que a injeção intramuscular não é adequada ao tratamento de situações agudas, como é o caso de edema pulmonar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Os doentes que sejam alérgicos às sulfonamidas (ex.: antibióticos sulfonamídicos ou sulfonilureias) podem apresentar sensibilidade cruzada à furosemida.

Doentes sofrendo de hipovolemia ou desidratação.

Insuficiência renal com anúria que não responde à furosemida.

Doentes com hipocaliemia grave (ver secção 4.8).

Doentes com hiponatrémia grave.

Doentes em coma hepático e pré-coma associado a encefalopatia hepática.

Em mulheres a amamentar.

Relativamente à utilização durante a gravidez, ver a seção 4.6.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O débito urinário deverá ser assegurado. No caso de doentes com obstrução parcial do débito urinário (por exemplo, doentes com alterações do esvaziamento da bexiga, hiperplasia prostática ou estreitamento da uretra), o aumento da produção de urina poderá provocar ou agravar as queixas. Consequentemente, estes doentes necessitam de uma monitorização cuidadosa-especialmente durante as fases iniciais do tratamento.

O tratamento com Furosemida Hikma necessita de supervisão médica regular, sendo necessária uma monitorização particularmente cuidadosa no caso de:

- doentes hipotensos
- doentes que estejam numa situação de risco particular de ocorrência de uma diminuição pronunciada da pressão sanguínea, por exemplo doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
- doentes com diabetes mellitus manifesta ou latente.
- doentes com gota.
- doentes com síndrome hepatorrenal, i.e. com insuficiência renal funcional associada a doença hepática grave.
- doentes com hipoproteinemia, associada por exemplo com síndrome nefrótico (o efeito da furosemida poderá ser enfraquecido e a sua ototoxicidade potenciada). É necessária uma titulação cuidadosa da dose.
- em prematuros (possível desenvolvimento de nefrocalcinoze/nefrolítase; a função renal tem de ser monitorizada e terá de se proceder a uma ultrassonografia renal).

Pode ocorrer hipotensão sintomática que resulte em tonturas, desmaio ou perda dos sentidos em doentes tratados com furosemida, em especial nos idosos, doentes a tomar outras medicações que possam provocar hipotensão e doentes com outras condições médicas que representem riscos de hipotensão.

Na generalidade dos doentes é recomendável efetuar uma monitorização regular do sódio e potássio séricos, bem como da creatinina durante a terapia com furosemida; é necessário efetuar uma monitorização particularmente atenta em doentes com um risco elevado de desenvolver desequilíbrio eletrolítico, ou em casos de perda adicional de líquidos significativa (por exemplo devido a vômitos, diarreia ou sudação intensa). A hipovolemia ou desidratação, bem como quaisquer alterações eletrolítica e ácido-base significativas terão de ser corrigidas. Para tal poderá ser necessário descontinuar o tratamento com furosemida.

Utilização concomitante com risperidona

Em ensaios clínicos com risperidona controlados com placebo efetuados em doentes idosos que sofriam de demência, observou-se uma incidência superior de mortalidade nos doentes tratados concomitantemente com furosemida e risperidona (7,3%; mediana das idades: 89 anos, intervalo de idades: 75-97 anos), comparativamente com os doentes tratados com risperidona em monoterapia (3,1%; mediana de idades: 84 anos, intervalo de idades: 70-96 anos) ou com furosemida em monoterapia (4,1%; mediana de idades: 80 anos, intervalo de idades: 67-90 anos). A utilização concomitante de risperidona com outros diuréticos (como diuréticos tiazídicos utilizados em doses baixas) não foi associada a ocorrências similares.

Não foi identificado qualquer mecanismo fisiopatológico para explicar esta ocorrência, não tendo sido também observado um padrão consistente para a causa de morte. No entanto, antes de tomar a decisão de utilizar este medicamento, deve-se ter precaução, levando em consideração os riscos e benefícios desta associação ou do tratamento concomitante com outros diuréticos potentes. Não se verificou um aumento da incidência de mortalidade entre os doentes a tomar outros diuréticos concomitantemente com a risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator de risco global para a mortalidade, devendo por isso ser evitada em doentes com demência (ver seção 4.3).

Existe a possibilidade de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico.

Este medicamento contém 7,7 mg de sódio em cada ampola de 2 ml. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Alimentos

A forma como a furosemida é ou não afetada pela ingestão de alimentos, bem como a extensão desta interação parece depender da forma farmacêutica em causa. É recomendável que as formulações orais sejam tomadas com o estômago vazio.

Interações medicamentosas

Associações não recomendadas

Em casos isolados a administração intravenosa de furosemida num espaço de 24 horas após a administração de hidrato de cloral pode levar à ocorrência de rubor, hipersudorese, ansiedade, náusea, aumento da pressão arterial e taquicardia, em 24 horas. Assim, a utilização concomitante de furosemida e hidrato de cloral não é recomendada.

A furosemida pode potenciar o efeito ototóxico no caso de administração concomitante de cisplatina e furosemida. Para além disso, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser aumentada se a furosemida não for administrada em doses baixas (por exemplo, 40 mg em doentes com função renal normal) e com um equilíbrio hídrico positivo, quando utilizada para alcançar a diurese forçada durante o tratamento com cisplatina.

Precauções de utilização

Existe um risco de efeito ototóxico no caso de administração concomitante de cisplatina e furosemida. Para além disso, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser aumentada se a furosemida não for administrada em doses baixas (por exemplo, 40 mg em doentes com função renal normal) e com um equilíbrio hídrico positivo, quando utilizada para alcançar a diurese forçada durante o tratamento com cisplatina.

A furosemida administrada por via oral e o sucralfato não devem ser administrados com intervalos menores ou iguais a 2 horas entre ambos, porque o sucralfato diminui a absorção da furosemida a partir do intestino, reduzindo consequentemente o seu efeito.

A excreção de sais de lítio é reduzida pela furosemida, podendo causar um aumento dosníveis séricos de lítio, resultando num aumento do risco de toxicidade associada ao lítio, incluindo um aumento do risco dos efeitos cardiotóxicos e neurotóxicos do lítio.

Consequentemente, é recomendável que os níveis de lítio sejam monitorizados cuidadosamente em doentes a receber tratamento com esta associação.

Os doentes a quem sejam administrados diuréticos podem sofrer hipotensão acentuada e deterioração da função renal, incluindo casos de insuficiência renal, especialmente aquando da administração concomitante pela primeira vez, ou pela primeira vez em doses elevadas de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista do receptor da angiotensina II.

Deve considerar-se a possibilidade de interrupção temporária da administração de furosemida, ou pelo menos uma diminuição da dose durante os três dias que antecedem o início do tratamento, ou ainda um aumento da dose de um IECA ou de um antagonista do recetor da angiotensina II.

Risperidona

Antes de decidir a utilização deste fármaco deve exercer-se precaução quanto aos riscos e benefícios da associação ou do cotratamento com furosemida ou com outros diuréticos potentes. Ver a secção 4.4, relativamente ao aumento da mortalidade em doentes idosos com demência tratados concomitantemente com risperidona.

Levotiroxina: doses elevadas de furosemida podem inibir a ligação das hormonas da tireoide a proteínas transportadoras e, consequentemente, levar a um aumento transitório inicial de hormonas da tireoide livres, seguido de uma diminuição global dos níveis totais de hormonas tiroideias. Os níveis de hormonas da tireoide devem ser monitorizados.

O aliscreno reduz a concentração plasmática da furosemida administrada por via oral. Pode ser observada uma redução do efeito da furosemida em doentes tratados com aliscreno e furosemida oral, pelo que se recomenda a monitorização da redução do efeito diurético e o ajuste da dose em conformidade.

Considerações

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o ácido acetilsalicílico, podem diminuir a ação da furosemida. Em doentes desidratados ou hipovolémicos, os anti-inflamatórios não esteróides poderão provocar insuficiência renal aguda. A toxicidade dos salicilatos poderá ser incrementada pela furosemida.

Poderá ocorrer uma redução do efeito da furosemida após a administração concomitante de fenitoína.

A utilização de corticosteróides, carbenoxolona ou de alcaçuz em grandes quantidades e a utilização prolongada de laxantes, poderá aumentar o risco de desenvolver hipocalcemia.

Algumas alterações eletrolíticas (por ex., hipocalcemia, hipomagnesemia) poderão aumentar a toxicidade de alguns medicamentos (como por ex. preparações digitálicas e fármacos indutores da síndrome do prolongamento do intervalo QT).

No caso de serem administrados concomitantemente com a furosemida agentes antihipertensores, diuréticos ou outros fármacos com potencial para baixar a tensão arterial, deverá ser antecipada uma descida mais pronunciada da pressão sanguínea.

A probenecida, o metotrexato e outros medicamentos que, tal como a furosemida sofrem secreção tubular renal significativa podem reduzir o efeito da furosemida. Inversamente, a furosemida poderá diminuir a eliminação renal destes fármacos. Em caso de tratamento com doses elevadas (em particular se tanto a furosemida como os outros fármacos forem administrados em doses elevadas), tal poderá conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos e a um aumento do risco de ocorrência de efeitos adversos associados à furosemida ou à medicação concomitante.

O efeito dos medicamentos antidiabéticos e dos simpaticomiméticos que aumentam a pressão sanguínea (como por ex., epinefrina, norepinefrina) poderão sofrer uma redução. Os efeitos dos relaxantes musculares curarizantes ou da teofilina poderão sofrer um incremento.

O efeito nocivo no rim dos fármacos nefrotóxicos poderá ser incrementado.

Poderá ocorrer um comprometimento da função renal em doentes a receber

concomitantemente tratamento com furosemida e doses elevadas de certas cefalosporinas.

A utilização concomitante de ciclosporina A e furosemida está associada ao aumento do risco de artrite gotosa secundária à hiperuricemias induzida pela furosemida e à insuficiente excreção renal de uratos associada à ciclosporina.

Os doentes em risco de sofrer de nefropatia do radiocontraste tratados com furosemida tiveram uma maior incidência de deterioração da sua função renal após receberem radiocontraste, comparativamente com os doentes de alto risco que receberam apenas hidratação intravenosa antes de lhes ser administrado o agente de radiocontraste.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A furosemida - substância ativa de Furosemida Hikma atravessa a barreira placentária. Durante a gravidez, Furosemida Hikma só deve ser utilizado quando absolutamente indicado do ponto de vista clínico. O tratamento com Furosemida Hikma durante a gravidez requer a monitorização do crescimento fetal.

Amamentação

Durante o aleitamento, deve ter-se em conta que a furosemida passa ao leite materno, podendo inibir o aleitamento. As mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com furosemida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns efeitos adversos (por ex., uma diminuição pronunciada e indesejável da pressão sanguínea) poderão afetar a capacidade de concentração e de reação do doente e, consequentemente constituir um risco em situações em que estas capacidades se revestem de especial importância (por ex., quando conduzem um veículo ou utilizam maquinaria).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos apresentados na tabela são classificados de acordo com as classes de sistemas de órgãos. A frequência dos efeitos secundários possíveis é definida usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos secundários
Doenças do sangue e sistema linfático	Frequentes	Hemoconcentração
	Pouco frequentes	Trombocitopenia
	Raros	Leucopenia; eosinofilia
	Muito raros	Agranulocitose; anemia aplástica; anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reação anafiláticas e anafilactoides graves (ex. com choque);
	Desconhecido	Exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico.
Doenças do metabolismo e da nutrição (ver secção 4.4)	Muito frequentes	Desequilíbrio eletrolítico (incluindo sintomático); desidratação/hipovolémia, especialmente nos doentes idosos; creatinina sanguínea aumentada; triglicéridos sanguíneos aumentados;
	Frequentes	Hiponatremia; hipocloremia; hipocalciemias; colesterol sanguíneo aumentado; ácido úrico sanguíneo

		aumentado; crises de gota, volume de urina aumentado;
	Pouco frequentes	Tolerância à glucose alterada; uma diabetes mellitus latente poderá vir a manifestar-se (ver secção 4.4).
	Desconhecido	Hipocalcemia; hipomagnesemia; ureia sanguínea aumentada; alcalose metabólica. Síndrome de Bartter no contexto do uso inapropriado e/ou uso prolongado de furosemida
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Encefalopatia hepática em doentes com insuficiência hepatocelular (ver secção 4.3).
	Raros	Parestesias
	Desconhecido	Tonturas, desmaio e perda dos sentidos (provocados por hipotensão sintomática ou por outras causas), cefaleias.
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Afeções da audição, apesar de normalmente se tratar de uma situação transitória, particularmente no caso de doentes com insuficiência renal, hipoproteinemia (por exemplo em caso de síndrome nefrótico) e/ou quando a furosemida intravenosa foi administrada de forma demasiado rápida.
	Raro	Surdez (por vezes irreversível);
	Raros	Zumbidos
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão incluindo ortostática (ver secção 4.4);
	Raros	Vasculite
	Desconhecido	Trombose
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Náusea
	Raros	Vómitos, diarreia
	Muito raros	Pancreatite aguda
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Colestase; transaminases aumentadas.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido; urticária; rashes; dermatite bulhosa; eritema multiforme; penfigoide; dermatite exfoliativa; púrpura; reação de fotossensibilidade
	Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidérmica tóxica; PGEA (Pustulose Generalizada Exantemática Aguda) e DRESS (rash medicamentoso associado a eosinofilia e sintomas sistémicos), reações liquenóides.
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido	Têm sido notificados casos de rabdomiólise, frequentemente relacionados com hipocalcemia grave (ver secção 4.3)
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Volume de urina aumentado
	Raros	Nefrite tubolointersticial
	Desconhecido	Sódio na urina aumentado, cloro na urina aumentado; retenção de urina (em doentes com obstrução parcial do débito urinário, ver secção 4.4); nefrocalcinoze/nefrolitíase em prematuros (ver secção 4.4); insuficiência renal (ver secção 4.5);

Afeções congénitas, familiares e genéticas	Desconhecido	Risco aumentado de persistência de canal arterial identificável quando a furosemida é administrada a prematuros no decorrer das primeiras semanas de vida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido	Reação no local de administração após injeção intramuscular;
	Raros	Febre

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício - risco do medicamento. Pede - se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

a) Sinais e sintomas:

O quadro clínico na sobredosagem aguda ou crónica depende primeiramente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e de fluídos (ex.: hipovolemia, desidratação, hemoconcentração, arritmia cardíaca – incluindo bloqueio A-V e fibrilação ventricular). Os sintomas destas alterações incluem: hipotensão grave (e progressão para choque), insuficiência renal aguda, trombose, estados delirantes, paralisia flácida, apatia e confusão.

b) Tratamento:

Não se conhece um antídoto específico para a furosemida.

As alterações do equilíbrio hidro eletrolítico clinicamente relevantes têm de ser corrigidas. Conjuntamente com a prevenção e o tratamento de complicações graves resultantes de tais desequilíbrios e de outros efeitos no organismo, esta ação corretiva pode necessitar de monitorização médica intensiva generalista e específica, bem como de medidas terapêuticas.

Aos primeiros sinais de choque (suores, náusea, cianose) interromper de imediato a injeção (deixando a agulha na veia), colocar o doente com a cabeça baixa e permitir a livre respiração.

Tratamento medicamentoso em caso de choque anafilático: -diluir 1 ml de uma solução de adrenalina 1:1000 em 10 ml e injetar lentamente 1 ml (correspondentes a 0,1 mg de adrenalina) desta solução controlando o pulso e a tensão, observando em especial a ocorrência de eventuais arritmias. Pode repetir-se a administração de adrenalina se necessário.

Injetar em seguida um glucocorticóide por via intravenosa (por ex. 250-1000 mg de metilprednisolona), repetindo se necessário.

Adaptar as doses acima referidas para crianças, de acordo com o peso corporal.

Corrigir a hipovolemia pelos meios disponíveis e completar com respiração artificial, oxigénio e anti-histamínicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 3.4.1.2 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Diuréticos de ansa, código ATC: C03CA01.

Mecanismo de ação

Furosemida Hikma é um diurético de ansa potente, relativamente rápido, cujo princípio ativo é a furosemida. Do ponto de vista farmacológico, a furosemida inibe o sistema de co transporte (reabsorção) dos eletrólitos Na^+ , K^+ e 2Cl^- , localizado ao nível da membrana da célula luminal do ramo ascendente da ansa de Henle. Consequentemente, a eficácia da ação salurética da furosemida, depende do facto de o medicamento alcançar o lúmen tubular através de um mecanismo de transporte aniónico.

A ação diurética resulta da inibição da reabsorção de cloreto de sódio neste segmento da ansa de Henle. Como resultado, a fração de sódio excretado poderá ascender a 35% da filtração glomerular de sódio. Os efeitos secundários da excreção aumentada de sódio são o aumento da excreção urinária e o aumento da secreção distal de potássio ao nível do túbulo distal. A excreção de iões de cálcio e de magnésio também se encontra aumentada.

A furosemida interrompe o mecanismo de feedback túbulo-glomerular na mácula densa, resultando na não atenuação da atividade salurética. A furosemida provoca a estimulação dose-dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Em caso de insuficiência cardíaca, a furosemida provoca uma redução aguda na pré-carga cardíaca (através do aumento da capacidade dos vasos sanguíneos). Este efeito vascular precoce parece ser mediado pelas prostaglandinas, e pressupõe uma função renal adequada com a ativação do sistema renina-angiotensina e uma síntese de prostaglandinas intata. Para além de que, dado o seu efeito natriurético, a furosemida diminui a reatividade vascular às catecolaminas, a qual se encontra aumentada nos doentes hipertensos.

A eficácia antihipertensora da furosemida é atribuível ao aumento da excreção de sódio, redução do volume sanguíneo e da resposta do músculo liso vascular ao estímulo vasoconstritor.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito diurético da furosemida é estabelecido dentro de 15 minutos após administração de uma dose por via intravenosa, e dentro de 1 hora após uma dose administrada por via oral.

Foi demonstrado um aumento dose-dependente na diurese e uma natriurese em indivíduos saudáveis a quem foi administrado furosemida (doses entre os 10 mg e os 100 mg). A duração da ação em indivíduos saudáveis após a administração de uma dose de 20 mg de furosemida por via intravenosa é de aproximadamente 3 horas e de 3 a 6 horas, no caso de uma dose de 40 mg administrada por via oral.

Em indivíduos doentes, a relação entre as concentrações tubulares da furosemida (livre) na sua forma não ligada (estimada utilizando a taxa de excreção da furosemida na urina) e o seu efeito natriurético traduz-se num gráfico de forma sigmoidal, com uma taxa mínima de excreção efetiva de furosemida, de aproximadamente 10 microgramas por minuto. Consequentemente, uma perfusão contínua de furosemida é mais eficaz do que injeções em bólus repetidas. Para além de que, acima de uma certa dose administrada em bólus, o efeito do fármaco não sofre um aumento significativo. O efeito da furosemida é reduzido

no caso de existir uma secreção tubular diminuída ou uma ligação intra-tubular do fármaco à albumina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A furosemida é rapidamente absorvida a partir do trato gastro-intestinal. O $t_{máx}$ é de 1 a 1,5 horas no caso de furosemida 40 mg. A absorção do fármaco denota uma ampla variabilidade intra e interindividual.

A biodisponibilidade da furosemida em voluntários saúdes é de aproximadamente 50% a 70% para os comprimidos. No caso de indivíduos doentes, a biodisponibilidade do fármaco é influenciada por diversos fatores, incluindo as doenças concomitantes, podendo sofrer uma redução da ordem dos 30% (por exemplo, no caso de síndrome nefrótica).

O fato de a absorção da furosemida poder ser afetada pela ingestão de alimentos, parece depender da forma farmacêutica em causa.

Distribuição

O volume de distribuição da furosemida é de 0,1 a 1,2 litros por kg de peso corporal. O volume de distribuição pode também ser mais elevado em função do tipo de doença concomitante.

A ligação proteica plasmática (maioritariamente à albumina) é superior a 98%.

Eliminação

A furosemida é eliminada maioritariamente na forma não conjugada, principalmente por secreção ao nível do túbulo proximal. Após administração intravenosa, 60% a 70% da dose de furosemida é excretada desta forma. O metabolito glucorónico da furosemida representa 10% a 20% das substâncias recuperadas na urina. A dose restante é excretada nas fezes, provavelmente após secreção biliar.

A semi-vida terminal da furosemida após administração intravenosa é de aproximadamente 1 a 1,5 horas.

A furosemida é excretada no leite materno. A furosemida atravessa a barreira placentária transferindo-se lentamente para o feto, e alcança concentrações idênticas na mãe e no feto ou recém-nascido.

Insuficiência renal

Em caso de insuficiência renal, a eliminação da furosemida é mais lenta e a sua semi-vida é prolongada. A semivida terminal pode alcançar as 24 horas em doentes com insuficiência renal grave.

Em caso de síndrome nefrótica, a concentração inferior de proteínas plasmáticas leva a que se atinjam concentrações mais elevadas de furosemida não conjugada (livre). Por outro lado, a eficácia da furosemida é reduzida nestes doentes, devido a ligação à albumina intratubular e à secreção tubular diminuída.

A furosemida é pouco dialisável em doentes sob tratamento com hemodiálise, diálise peritoneal ou DPAC (Diálise Peritoneal Ambulatória Crónica).

Insuficiência hepática

Em caso de insuficiência hepática, a semi-vida da furosemida sofre um aumento da ordem dos 30% a 90%, maioritariamente devido ao volume de distribuição mais elevado.

Para além disso, neste grupo de doentes existe uma variabilidade alargada dos parâmetros farmacocinéticos.

Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão grave, idosos

A eliminação da furosemida é mais lenta devido à função renal reduzida em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão grave ou nos idosos.

Crianças prematuras e recém-nascidos

Dependendo da maturidade do rim, a eliminação da furosemida pode ser mais lenta. O metabolismo do fármaco também se encontra reduzido no caso de crianças com insuficiência da capacidade de glucoronização. A semi-vida terminal é inferior a 12 horas em crianças com idade pós-conceção superior a 33 semanas. Em crianças com idade igual ou superior a 2 meses, a clearance terminal é idêntica à dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Estudos efetuados com administração oral e intravenosa de furosemida em várias espécies de roedores e cães revelaram uma baixa toxicidade aguda.

A DL50 oral está compreendida entre 1050 e 4600 mg/Kg de peso corporal em ratinhos e ratos e de 243 mg/Kg de peso corporal em cobaios.

Em cães, a DL50 oral é de cerca de 2000 mg/Kg de peso corporal, sendo a DL50 i.v. superior a 400 mg/Kg de peso corporal.

Toxicidade crónica

A administração de furosemida durante 6 e 12 meses em ratos e cães mostrou alterações renais (incluindo fibroses focais e calcificação) nos grupos de doses mais elevadas (10 a 20 vezes a dose terapêutica em humanos).

Ototoxicidade

A furosemida pode interferir com os processos de transporte na faixa vascular do ouvido interno, conduzindo possivelmente a distúrbios auditivos – geralmente reversíveis.

Carcinogenicidade

A furosemida na concentração aproximada de 200 mg/kg de peso corporal (14,000 ppm) foi administrada diariamente a ratos e ratinhos fêmea durante um período de 2 anos concomitantemente com a sua dieta. Foi detetado um aumento da incidência de adenocarcinoma mamário em ratinhos, mas não nos ratos. Esta dose é consideravelmente superior à dose terapêutica administrada a doentes humanos. Para além disso, estes tumores eram morfológicamente idênticos aos tumores espontâneos observados em 2% a 8% dos animais de controlo.

Para além disso, é improvável que esta incidência de tumores seja relevante para o tratamento humano. De facto, não existe evidência de uma incidência aumentada de adenocarcinoma humano mamário após a utilização da furosemida. Não é possível a classificação da furosemida quanto à carcinogenicidade em humanos, tendo como base os estudos epidemiológicos.

Num estudo de carcinogenicidade, administraram-se a ratos doses diárias de furosemida na ordem dos 15 e 30 mg/kg de peso corporal. Os ratos machos na categoria da dose de 15 mg/kg-dose demonstraram um aumento marginal de tumores incomuns. Estas ocorrências foram consideradas raras.

A carcinogénese da bexiga induzida pela nitrosamina em ratos não demonstrou evidência que sugerisse que a furosemida fosse um fator promotor da carcinogénese.

Mutagenicidade

Obtiveram-se tanto resultados positivos como negativos nos testes in-vitro efetuados em células bacterianas e de mamíferos. No entanto, a indução de mutações genéticas e

cromossómicas, foi apenas observada quando a furosemida atingiu concentrações citotóxicas.

Toxicidade reprodutiva

A furosemida não teve um impacto negativo na fertilidade de ratos macho e fêmea em doses diárias de 90 mg/Kg de peso corporal, nem em ratinhos macho e fêmea em doses diárias de 200 mg/kg de peso corporal, administrada por via oral.

Não se verificaram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos nas várias espécies de mamíferos, incluindo ratinho, rato, gato, coelho e cão após tratamento com a furosemida.

Foi descrita uma maturação renal retardada – uma redução no número de glomérulos diferenciados - na prole de ratos tratados com 75 mg de furosemida por kg de peso corporal durante os dias 7 a 11 e 14 a 18 de gestação.

A furosemida atravessa a barreira placentária e o cordão umbilical, atingindo 100% das concentrações séricas maternas. Até à data não foram detetadas mal formações em humanos que pudesse estarem ligadas à exposição à furosemida. No entanto, ainda não foram adquiridos estudos suficientes de forma a permitir uma avaliação conclusiva quanto aos possíveis efeitos nefastos no embrião/feto. A produção de urina do feto pode ser estimulada intra-uterinamente.

Verificaram-se casos de urilitíase e nefrocalcinoze após o tratamento de prematuros com furosemida.

Não foram efetuados estudos para avaliar os efeitos da furosemida em crianças quando ingerida conjuntamente com o leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sódio

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico concentrado

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.

Este medicamento não deve ser perfundido em conjunto com outros medicamentos.

Furosemida Hikma é uma solução com um pH aproximado de 9, sem capacidade tampão. Consequentemente, a substância ativa pode precipitar a valores de pH inferiores a 7. Se esta solução for diluída, deve ter-se o cuidado de assegurar que o pH da solução diluída seja fracamente alcalino a neutro.

A solução salina normal (soro fisiológico também chamada de solução de cloreto de sódio a 0,9% ou soluto de Ringer) é um diluente apropriado. É recomendável que as soluções sejam utilizadas o mais rapidamente possível.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.
Manter as ampolas dentro da embalagem de modo a proteger da luz.
Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro âmbar Tipo I de 2 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó nº8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem Sintra
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5550967 - 5ampolas de solução injetável ou para perfusão, 20 mg/2 ml,
ampola de vidro âmbar Tipo I de 2 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de fevereiro de 2013
Data da última renovação: 18 de maio de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO