

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Entix 40 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 40 mg de furosemida como substância ativa.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 105 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos ou quase brancos, redondos, com marcação "F" e " 40", separados por uma linha de quebra, numa das faces e planos na outra.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento de edemas de origem cardíaca
- Tratamento de edemas de origem hepática
- Tratamento de edemas de origem renal (em caso de síndrome nefrótica, é essencial o tratamento da situação clínica de base)
- Hipertensão arterial.

#### 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 ex., 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.

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 duração do tratamento depende da indicação terapêutica e é determinado pelo médico para cada doente numa base individualizada. A utilização da dose máxima depende da reação individual. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com líquido e com o estômago vazio.

Se não houver indicação médica em contrário recomenda-se, como posologia média inicial, 20 mg (1/2 comprimido) a 80 mg (2 comprimidos) por dia e 20 mg (1/2 comprimido) a 40 mg (1 comprimido) como dose de manutenção.

#### População pediátrica

Nas crianças a dosagem deve ser reduzida em função do peso corporal, recomendando-se a posologia de 2 mg/kg até ao máximo de 6 mg/kg de peso de furosemida, não ultrapassando 40 mg por dia.

Nos idosos: Via oral ou i.v.: dose inicial de 20 mg/dia, aumentando de forma gradual até à resposta desejada.

#### Recomendações de dosagem particulares

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

##### Edemas de origem cardíaca

A dose oral inicial recomendada é de 20 mg a 80 mg diariamente. Esta dose poderá ser ajustada conforme necessário de acordo com a resposta. É recomendável que a dose diária seja administrada em duas ou três doses individualizadas.

##### Edemas de origem renal

A resposta natriurética à furosemida depende de inúmeros fatores, incluindo a gravidade da insuficiência renal e o equilíbrio de sódio, 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 2 kg de peso corporal (aproximadamente 280 mmol Na+) por dia. A dose oral inicial recomendada é de 40 mg a 80 mg por dia. Em caso de necessidade a dosagem pode ser adequada de acordo com a resposta. A dose diária total pode ser administrada em dose única ou em duas doses individualizadas.

Em doentes dialisados, a dose oral usual de manutenção é de 250 mg a 1500 mg diários.

#### 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 que 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.

Edemas associados à síndrome nefrótica

A dose inicial recomendada é de 40 mg a 80 mg administrados diariamente. 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.

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 hipotensão 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 arterial

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.

#### 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 (por ex., antibióticos sulfonamídicos ou sulfonilureias) podem apresentar sensibilidade cruzada à furosemida.

Doentes em hipovolemia ou desidratação.

Insuficiência renal com anúria que não responde à furosemida.

Doentes com hipocaliemia grave.

Doentes com hiponatremia grave.

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

Em mulheres a amamentar.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O débito urinário deverá ser assegurado. No caso de doentes com obstrução parcial do fluxo 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 Entix 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 hepatorenal, i.e. com insuficiência renal funcional associada a doença hepática grave.
- doentes com hipoproteinemia, associada por exemplo à síndrome nefrótica (o efeito da furosemida poderá ser enfraquecido e a sua ototoxicidade potenciada). É necessária uma titulação cuidadosa da dose.
- em prematuros (possível desenvolvimento de nefrocalcinose/nefrolitíase; a função renal tem de ser monitorizada e terá de se proceder a uma ultrassonografia renal).

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 sudção intensa). A hipovolémia 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 (maioritariamente 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 ter-se precaução, levando em consideração os riscos e benefícios desta associação ou 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 secção 4.3).

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 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

##### Hidrato de cloral

Em casos isolados a administração intravenosa da 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. Consequentemente, a utilização concomitante de furosemida e hidrato de cloral não é recomendada.

A furosemida pode potenciar o efeito ototóxico de antibióticos aminoglicosídeos como por exemplo a canamicina, gentamicina e tobramicina, ou de outros medicamentos ototóxicos. Uma vez que poderão ocorrer danos irreversíveis, este tipo de medicamentos devem apenas ser utilizados concomitantemente com a furosemida se existirem razões clínicas de peso que o justifiquem.

##### 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 dos níveis 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 recetor da angiotensina II.

Deve considerar-se a possibilidade de interrupção temporária da administração de furosemida ou pelo menos a de uma diminuição da dose durante os três dias que antecedem o início do tratamento ou 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.

#### 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 esteroides 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 corticosteroides, carbenoxolona, ou de alcaçuz em grandes quantidades e a utilização prolongada de laxantes poderá aumentar o risco de desenvolver hipocaliemia.

Algumas alterações eletrolíticas (por ex., hipocaliemia, 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 gótica secundária à hiperuricemia 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

##### Gravidez

A furosemida - substância ativa da Entix atravessa a barreira placentária.

Durante a gravidez, a Entix só deve ser utilizado quando absolutamente indicado do ponto de vista clínico. O tratamento com Entix 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, conseqüentemente 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

As frequências derivam de dados de literatura referentes a estudos em que a furosemida foi utilizada num total de 1387 doentes, em qualquer dosagem e indicação. Nos casos em que categoria da frequência para a mesma RAM foi diferente, foi selecionada a categoria da frequência mais elevada.

A seguinte classificação de frequências CIOMS é usada sempre que aplicável: Muito frequentes  $\geq 10\%$ ; Frequentes  $\geq 1$  e  $< 10\%$ ; Pouco frequentes  $\geq 0,1$  e  $< 1\%$ ; Raros  $\geq 0,01$  e  $< 0,1\%$ ; Muito raros  $< 0,01\%$ ; Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos Adversos
Doenças do sangue e sistema linfático	<p>Frequentes: hemoconcentração</p> <p>Pouco frequentes: trombocitopenia</p> <p>Raros: leucopenia; eosinofilia</p> <p>Muito raros: agranulocitose; anemia aplástica; anemia hemolítica</p>
Doenças do sistema imunitário	<p>Raros: reações anafiláticas e anafilactóides graves (ex. com choque)</p>
Doenças do metabolismo e da nutrição (ver secção 4.4)	<p>Muito frequentes: desequilíbrio eletrolítico (incluindo sintomático), desidratação e hipovolemia, especialmente nos doentes idosos, creatinina sanguínea aumentada, triglicéridos sanguíneos aumentados</p> <p>Frequentes: hiponatremia, hipocloremia, hipocaliemia, colesterol sanguíneo aumentado, ácido úrico sanguíneo aumentado e crises de gota, volume de urina aumentado.</p> <p>Pouco frequentes: tolerância à glucose alterada, uma diabetes mellitus latente poderá vir a manifestar-se (ver secção 4.4)</p> <p>Desconhecido: hipocalcemia; hipomagnesemia, ureia sanguínea aumentada, alcalose metabólica, síndrome de Bartter no contexto do uso inadequado e/ou uso prolongado de furosemida</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Frequentes: encefalopatia hepática em doentes com insuficiência hepatocelular (ver secção 4.3)</p> <p>Raros: parestesias</p>
Afeções do ouvido e do labirinto	<p>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 nefrótica) e/ou quando a furosemida intravenosa foi administrada de forma demasiado rápida. Têm sido notificados, casos de surdez, por vezes irreversíveis após a administração oral ou IV de furosemida</p> <p>Muito raros: zumbidos</p>
Vasculopatias	<p>Raros: vasculite;</p> <p>Desconhecidos: trombose</p>
Doenças gastrointestinais	<p>Pouco frequentes: náusea</p> <p>Raros: vômitos, diarreia</p> <p>Muito raros: pancreatite aguda</p>
Afeções hepatobiliares	<p>Muito raros: colestase; transaminases</p>



	aumentadas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: prurido, urticária, rashes, dermatite bulhosa, eritema multiforme, pengifóide, dermatite esfoliativa, 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).
Doenças renais e urinárias	Frequentes: volume de urina aumentado Raros: nefrite tubulointersticial Desconhecido: níveis de sódio na urina aumentados, níveis de cloro na urina aumentados, retenção de urina (em doentes com obstrução parcial do débito urinário, ver secção 4.4), nefrocalcinose/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	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.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto: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 fluidos (ex.: hipovolemia, desidratação, hemoconcentração, arritmia cardíaca – incluindo bloqueio A-V e fibrilhação 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. Se a ingestão é muito recente, podem ser feitas tentativas de limitar uma absorção sistémica mais extensa da substância ativa, através de medidas como lavagem gástrica ou outras que se destinem a reduzir a absorção (ex., utilização de carvão ativado).

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.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

Furosemida é um diurético de ansa potente e de início de ação relativamente rápido cujo princípio ativo é a furosemida. Do ponto de vista farmacológico a furosemida inibe o sistema de cotransporte (reabsorção) dos eletrólitos Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e 2 Cl<sup>-</sup>, 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 aumento da excreção urinária e 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 tubulo-glomerular na mácula densa, resultando na não atenuação da atividade salurética. A furosemida provoca 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 capacitância 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 intacta. 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 sigmoide, 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 intratubular do fármaco à albumina.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A furosemida é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. O  $t_{m\acute{a}x}$  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 sãos 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 facto de a absorção da furosemida poder ser afetada pela ingestão de alimentos e a extensão deste efeito parece depender da formulação farmacêutica em causa.

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

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

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 semivida 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. A furosemida atinge 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 semivida é prolongada, a semivida terminal pode alcançar as 24 horas em doentes com insuficiência renal grave.

Em caso de síndrome nefrótica, a inferior concentração 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 semivida da furosemida sofre um incremento 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 semivida 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 endovenosa 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 cobaias.

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 de aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal (14,000 ppm) diariamente foi administrada 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 morfologicamente idênticos aos tumores ocorridos espontaneamente 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, mas não na categoria de 30 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 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 da gestação.

A furosemida atravessa a barreira placentária, atingindo no cordão umbilical 100% das concentrações séricas maternas. Até à data não foram detetadas mal formações em humanos que pudessem estar ligadas com exposição à furosemida. No entanto, ainda não foi adquirida experiência suficiente de forma a permitir uma avaliação conclusiva quanto aos possíveis efeitos nefastos sobre o embrião/feto. A produção de urina do feto pode ser estimulada intrauterinamente.

Verificaram-se casos de urilítase e nefrocalcinose 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 dos excipientes

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Amido de milho pré-gelificado  
Carboximetilamido sódico (Tipo A)  
Estearato de magnésio

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVDC/PVC-Alu.em embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A.

APROVADO EM 12-12-2016 INFARMED
---------------------------------------

Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15  
3450-232 Mortágua  
Portugal  
Tel: + 351 231 920 250  
Fax: + 351 231 921 055  
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO