



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-17832815-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-17832815-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FUROSEMIDA BIOL / FUROSEMIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FUROSEMIDA 20 mg/2 ml; aprobado por Certificado N° 40.350.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FUROSEMIDA BIOL / FUROSEMIDA, Forma farmacéutica y

concentración: SOLUCION INYECTABLE, FUROSEMIDA 20 mg/2 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-23474779-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.350, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-17832815-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.18 15:54:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.18 15:54:47 -03:00



Industria Argentina

Venta bajo receta

FUROSEMIDA BIOL
Furosemida 20 mg/2 ml
Solución inyectable IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Furosemida	20 mg
Excipiente c.s.p.	2 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Diurético – Antihipertensivo. Código ATC: C03CA01

INDICACIONES

- Retención de líquidos asociada con insuficiencia cardíaca congestiva crónica (cuando es necesario tratamiento diurético).
- Retención de líquido asociada con insuficiencia cardíaca congestiva aguda.
- Retención de líquidos asociada con insuficiencia renal crónica.
- Mantenimiento de la excreción de líquidos en la insuficiencia renal aguda, inclusive en caso de estar dicha insuficiencia originada por embarazo o quemaduras.
- Retención de líquidos asociada con síndrome nefrótico (cuando es necesario tratamiento diurético).
- Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática (cuando es necesario suplementar el tratamiento con agonistas de la aldosterona).
- Hipertensión.
- Crisis hipertensivas (como medida de sustento).
- Sustento de la diuresis forzada.

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.

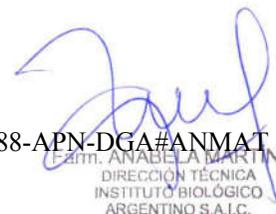
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La furosemida es un agente diurético potente, de acción rápida. Desde el punto de vista farmacológico, la furosemida inhibe el sistema de cotransporte de Na^+ , K^+ y 2Cl^- , localizado en la membrana de las células lumbales en la parte ascendente del asa de Henle. En consecuencia, la eficacia de la furosemida depende de la cantidad de fármaco que alcance el lumen tubular mediante el mecanismo de transporte de aniones. El efecto diurético resulta de la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento del asa de Henle. Como resultado, la fracción de sodio excretada puede ascender al 35% de la filtración glomerular de sodio. Los efectos secundarios del incremento en la eliminación de sodio son: aumento de la excreción urinaria e incremento de la secreción distal de potasio en el tubo distal. La excreción de sales de calcio y magnesio también aumenta. La

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


Emit. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



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

En insuficiencia cardíaca, la furosemida produce una reducción aguda en la precarga cardíaca (dilatando los vasos capacitores). Este efecto vascular temprano parece estar mediado por prostaglandinas y presupone una adecuada función renal con activación del sistema renina-angiotensina y síntesis sin alteración de las prostaglandinas. Además, debido a su efecto natriurético, la furosemida disminuye la reactividad vascular a las catecolaminas que está aumentada en pacientes hipertensos.

La efectividad antihipertensiva de la furosemida se puede atribuir al aumento de la excreción de sodio, reducción del volumen sanguíneo y respuesta reducida del músculo liso vascular a los estímulos vasoconstrictores.

Efectos farmacodinámicos

El efecto diurético de la furosemida se manifiesta dentro de los 15 minutos en caso de administración I.V.

En sujetos sanos que recibieron furosemida en dosis desde 10 a 100 mg se observó un aumento dosis-dependiente de la diuresis y la natriuresis. La duración de la acción en sujetos sanos tras la administración de una dosis de furosemida de 20 mg por vía intravenosa es de aproximadamente 3 horas. En los pacientes, la relación entre concentraciones intratubulares de furosemida libre y ligada (estimada según la proporción de furosemida excretada en orina) y su efecto natriurético tiene la forma de una curva sigmoidea (con una tasa de excreción efectiva mínima de furosemida de aproximadamente 10 µg por minuto). Por lo tanto, la infusión continua de furosemida es más efectiva que la inyección reiterada en bolo. Más aún, por arriba de cierta dosificación en bolo de la droga, no hay incremento significativo en el efecto. El efecto de la furosemida se reduce cuando la secreción tubular está disminuida o en caso de que la droga se ligue a la albúmina intratubular.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen de distribución de la furosemida es de 0,1 a 0,2 litros/kg de peso corporal. El mismo puede aumentar en función de las enfermedades concomitantes. La unión a proteínas (mayoritariamente albúmina) es superior al 98%. La furosemida se excreta en la leche materna. Atraviesa la barrera placentaria transfiriéndose lentamente al feto. La furosemida alcanza concentraciones similares en la madre, el feto y el recién nacido.

Eliminación

La furosemida se elimina mayoritariamente en forma no conjugada, principalmente por secreción en el túbulo proximal. Tras la administración intravenosa, del 60% al 70% de la furosemida se elimina de este modo. El metabolito glucurónico de la furosemida representa del 10% al 20% de las sustancias recuperadas en orina. La dosis remanente se elimina por las heces, probablemente tras su excreción biliar. Tras la administración intravenosa, la semivida plasmática es de 1 a 1,5 horas.

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


FIRM: ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

En caso de insuficiencia renal, la eliminación de furosemida es más lenta y se incrementa su semivida. La semivida terminal alcanza las 24 horas en pacientes con insuficiencia renal. En caso de síndrome nefrótico, la menor concentración de proteínas plasmáticas produce concentraciones mayores de furosemida no conjugada (libre). Por otro lado, la eficacia de la furosemida se reduce en estos pacientes, debido a la unión a la albúmina intratubular y a una reducida secreción tubular. La furosemida se dializa poco en pacientes que se someten a hemodiálisis, diálisis peritoneal o CAPD (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica).

Insuficiencia Hepática

En caso de insuficiencia hepática, la semivida de la furosemida aumenta del 30% al 90%, principalmente debido al elevado volumen de distribución. La eliminación biliar se puede ver reducida (hasta un 50%). En este grupo de pacientes, existe una variabilidad más amplia en los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva, hipertensión grave, ancianos

La eliminación de la furosemida es más lenta debido a la reducida función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión severa o ancianos.

Pediatría

Dependiendo de la madurez del riñón, la eliminación de la furosemida puede ser más lenta. En caso de niños con insuficiente capacidad de glucuronidación el metabolismo de los fármacos también se reduce. En los neonatos nacidos a término, la semivida generalmente es menor de 12 horas. En niños de 2 o más meses de edad, el aclaramiento terminal es idéntico al de los adultos

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Siempre debe utilizarse la mínima dosis que proporcione el efecto deseado.

La administración parenteral de furosemida está indicada en aquellos casos en que la administración oral no es viable o no es eficiente (por ej. en caso de absorción enteral reducida) o cuando sea necesario un efecto rápido. Cuando se utilice la administración parenteral, se recomienda el cambio a la administración oral tan pronto como sea posible.

Para conseguir una eficacia óptima y evitar tener que contrarrestar su efecto, generalmente es preferible la perfusión continua de furosemida a la inyección repetida de bolos. Cuando no sea posible una perfusión continua de furosemida como continuación del tratamiento, después de una o varias dosis en bolo, es preferible un régimen de seguimiento con dosis bajas administradas a intervalos cortos, que un régimen con dosis altas en bolo a intervalos más largos.

En adultos, la dosis diaria máxima de furosemida recomendada es de 1500 mg. La duración del tratamiento depende de la indicación y es determinada por el médico para cada individuo.

Recomendaciones especiales de dosificación

- Retención de líquidos asociada con insuficiencia cardíaca congestiva crónica

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



La dosis inicial recomendada es de 20 a 80 mg diarios. La dosis puede ser ajustada, según sea necesario, de acuerdo a la respuesta del paciente. Se recomienda que la dosis diaria se divida en dos o tres administraciones.

- Retención de líquidos asociada con insuficiencia cardíaca congestiva aguda

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg administrada como inyección I.V. en bolo. La dosis puede ser ajustada, según sea necesario, de acuerdo a la respuesta.

- Retención de líquidos asociado con insuficiencia renal crónica

La respuesta natriurética a la furosemida depende de una variedad de factores, entre los que se incluyen el balance de sodio y la severidad de la insuficiencia renal y, por lo tanto, el efecto de una dosis no puede predecirse con precisión. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la dosis debe titularse cuidadosamente de forma que la pérdida inicial de líquido sea gradual. Para adultos, esto significa una dosis que lleve a la pérdida de aproximadamente 2 kg de peso corporal (aproximadamente 280 mmol de Na⁺) por día.

En pacientes en diálisis la dosis oral usual de mantenimiento es de 250 a 1.500 mg diarios. En tratamiento I.V., la dosis de furosemida puede ser determinada comenzando con una infusión I.V. continua de 0,1 mg/minuto y luego incrementando gradualmente la tasa cada media hora, de acuerdo a la respuesta.

- Mantenimiento de la excreción de líquidos en insuficiencia renal aguda

Corregir la hipovolemia, la hipotensión, y los desbalances importantes de electrolitos y ácido-base antes de comenzar con furosemida. Se recomienda transferir el paciente de la administración I.V. a la vía oral tan pronto como sea posible. La dosis inicial recomendada es de 40 mg, administrada por inyección I.V. Si esto no permite alcanzar el aumento buscado de excreción de líquidos, se puede administrar como una infusión continua intravenosa, comenzando con una tasa de 50 a 100 mg por hora.

Retención de líquidos asociada con síndrome nefrótico

La dosis inicial recomendada es de 40 mg a 80 mg diarios. Puede ser ajustada de acuerdo a la respuesta. La dosis diaria total puede administrarse como una sola toma o dividida en varias dosis (ver "Advertencias y Precauciones")

- Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática

La furosemida se usa para suplementar el tratamiento con antagonistas de la aldosterona en los casos que estos no son suficientes. Para evitar complicaciones tales como intolerancia ortostática o desbalances de electrolitos o ácido-base, la dosis debe ser titulada cuidadosamente de forma tal que la pérdida inicial de líquido sea gradual. En adultos, esto significa una dosis que lleve a una pérdida aproximada de 0,5 kg de peso corporal por día. La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta. La dosis diaria total puede administrarse como una sola toma o dividida en varias dosis. Si el tratamiento I.V. fuera absolutamente necesario, la dosis única inicial es de 20 mg a 40 mg.

- Hipertensión

La furosemida puede usarse sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos. La dosis habitual de mantenimiento es de 20 a 40 mg diarios. En casos de hipertensión asociada con insuficiencia renal crónica podrían ser necesarias dosis más altas.

- Crisis hipertensiva

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT
DIRECCION TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



La dosis inicial de 20 mg a 40 mg, se administra por inyección I.V. en bolo. Puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta.

- *Sustento de diuresis forzada, por envenenamiento*

La furosemida se administra vía I.V. junto con infusiones de soluciones de electrolitos. La dosis depende de la respuesta a la furosemida. Las pérdidas de líquido y electrolitos deben corregirse antes y durante el tratamiento. En caso de envenenamiento con sustancias ácidas o alcalinas, la eliminación puede aumentarse posteriormente por la alcalinización o acidificación, respectivamente, de la orina. La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg administrada vía I.V.

- *Niños*

La dosificación debe determinarse según el peso corporal. La dosis recomendada de furosemida para administración parenteral es de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis diaria de 20 mg.

Modo de Administración

No mezclar la furosemida con otras drogas en la misma jeringa ni infundirla junto con otras drogas. Si el producto contiene partículas visibles no debe usarse. La furosemida se puede mezclar con soluciones neutras y alcalinas débiles con pH entre 7 y 10, como el cloruro de sodio 0,9% y la solución Ringer. FUROSEMIDA Biol es una solución con un pH aproximado de 9, sin capacidad buffer. Por lo tanto, el principio activo puede precipitar a valores de pH inferiores a 7. Si se diluye esta solución, se debe prestar atención a que la solución diluida tenga pH ligeramente alcalino. Las soluciones de producto ya diluido deben usarse tan pronto como sea posible. Eliminar cualquier contenido sobrante tras su utilización.

Inyección / Infusión I.V.: Debe inyectarse o infundirse lentamente; no se debe exceder la tasa de 4 mg/minuto. En pacientes con deterioro grave de la función renal (creatinina sérica > 5 mg/dl) se recomienda no exceder una tasa de infusión de 2,5 mg/minuto.

Inyección I.M.: Esta vía debe restringirse a casos excepcionales donde no sea factible ni la administración oral ni la intravenosa. Recordar que la inyección I.M. no es adecuada para el tratamiento en condiciones agudas, tales como edema pulmonar.

CONTRAINDICACIONES

FUROSEMIDA BIOL está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad conocida a la Furosemida o alguno de los excipientes.
- Con hipersensibilidad a las sulfonamidas (por ej. antibióticos sulfonamídicos o sulfonilureas)
- Con hipovolemia o deshidratación.
- Con insuficiencia renal anúrica que no responde a la furosemida.
- Con hipopotasemia grave.
- Con hiponatremia grave.
- En estado comatoso o precomatoso asociado a encefalopatía hepática.
- En período de lactancia.

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT

Firm. ANABELLA MARTINEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe asegurar el flujo urinario en aquellos pacientes con obstrucción parcial del mismo (por ej. trastornos del vaciamiento de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechez de la uretra), ya que el aumento de la producción de orina puede provocar o agravar las quejas. Estos pacientes requieren un control cuidadoso, especialmente al inicio del tratamiento.

El tratamiento con FUROSEMIDA BIOL requiere supervisión médica regular. Es necesario un control cuidadoso en:

- Pacientes con hipotensión o que se encontrarían en riesgo particular si son sometidos a caídas pronunciadas de la presión sanguínea (por ej. con importante estenosis de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro).
- Pacientes con diabetes mellitas, manifiesta o latente, o variación de la glucemia (es necesaria la monitorización regular de los niveles de glucosa en sangre)
- Pacientes con gota e hiperuricemia (es necesaria la monitorización regular de los niveles de ácido úrico en suero)
- Pacientes con enfermedad hepática o síndrome hepatorenal (insuficiencia renal asociada a enfermedad hepática grave).
- Hipoproteinemia (asociada a síndrome nefrótico, el efecto de la furosemida puede verse reducido y su ototoxicidad puede verse incrementada).
- Porfiria aguda (el uso de diuréticos se considera inseguro en porfiria aguda y se debe tener precaución)
- Lactantes prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis / nefrolitiasis; se debe monitorizar la función renal y realizar una ecografía renal). En los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida puede aumentar el riesgo de conducto arterial persistente de Botalli.

Se requiere precaución en la valoración de la dosis:

- Variaciones de electrolitos (ej. hipokalemia, hiponatremia)
- Variaciones en los fluidos, deshidratación, reducción del volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidad de trombosis y embolismo, particularmente en ancianos, asociado al uso de un exceso de furosemida
- Ototoxicidad (si la administración es más rápida que 4 mg/ml). La furosemida puede interferir con los procesos de transporte en la *stria vascularis* del oído interno, con posibilidades de producir alteraciones auditivas, generalmente reversibles. Este riesgo puede aumentar si se administran concomitantemente otros componentes ototóxicos
- Administración de altas dosis
- Administración en pacientes con enfermedad renal progresiva y severa
 - Administración con sorbitol. La administración concomitante de ambas sustancias puede conllevar a un incremento en la deshidratación (el sorbitol puede provocar una pérdida adicional de fluido por la inducción de diarrea).
- Administración en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico por la posibilidad de exacerbación o activación del LES
- Medicación que prolongue el intervalo QT

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


EJITO ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Se requiere particular precaución y/o reducción de la dosis:

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en pacientes de edad avanzada, que estén siendo tratados con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y pacientes con otras patologías asociadas a riesgo de hipotensión.

Generalmente se recomienda realizar controles regulares de sodio, potasio y creatinina séricos durante el tratamiento con furosemida. Particularmente se recomienda un monitoreo exhaustivo en pacientes con alto riesgo de desarrollar un desequilibrio electrolítico o en caso de una pérdida significativa de fluido (por ej.: vómito, diarrea, sudoración intensa). La hipovolemia o la deshidratación, así como también cualquier desequilibrio electrolítico o ácido-base deben corregirse. Esto podría hacer necesaria la suspensión temporaria de Furosemida.

Uso concomitante con risperidona: En estudios clínicos de risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%: edad media 89 años; rango 75-97 años) cuando son comparados con pacientes que son tratados con risperidona sola (3,1%: edad media 84 años rango 70-95 años) o furosemida sola (4,1%: edad media 80 años, rango 67-90 años). El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (especialmente diuréticos tiazídicos usados en bajas dosis) no estuvo asociado con hallazgos similares.

No se ha identificado el mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo y no se ha observado un patrón para considerarse los riesgos y beneficios de esta combinación o un tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. No hubo un aumento en la incidencia de mortalidad entre los pacientes que estaban recibiendo otros diuréticos como tratamiento concomitante con la risperidona. Más allá del tratamiento, la deshidratación es un factor de riesgo agregado para la mortalidad y por lo tanto debe ser evitada en los pacientes de edad avanzada con demencia (Ver "Contraindicaciones").

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

Deportistas: Los deportistas deben estar en alerta, debido a que este medicamento contiene un principio activo que puede dar una reacción positiva al test de dopaje.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Combinaciones no recomendadas

- Litio

Los niveles de excreción de litio pueden verse reducidos por la furosemida, resultando en un incremento del efecto cardiotóxico y de la toxicidad del litio. Por lo tanto, esta combinación no se recomienda. Si esta combinación se considera necesaria, se deben monitorizar exhaustivamente los niveles de litio y se debe ajustar la dosis de litio.

- Risperidona

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


FABIANA ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Debe tenerse precaución y antes de tomar la decisión de uso se deben considerar los riesgos y beneficios de la combinación con furosemida o tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes. Ver "Advertencias y precauciones" respecto al aumento en la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que están recibiendo risperidona de forma concomitante.

- Levotiroxina

Las dosis altas de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras y, por tanto, provocar un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres, seguido de una disminución general de los niveles totales de hormonas tiroideas. Deben controlarse los niveles de hormonas tiroideas.

Combinaciones que necesitan una precaución de uso

Fármacos con un riesgo aumentado de prolongación de la QTc y torsades-de-pointes relacionado con hipocalcemia

Los trastornos electrolíticos inducidos por furosemida (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia) pueden provocar una prolongación del intervalo QT y por tanto el riesgo de arritmias se incrementa cuando se administra concomitantemente con sustancias activas que prolongan el intervalo QT o provocan hipocalcemia como:

- antiarrítmicos clase I y III (ej. quinidina, hidroquinidina, desipiramide, amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida),
- glucósidos cardíacos (digoxina), la administración concomitante de furosemida aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y puede conducir a arritmias fatales,
- antipsicóticos (como sultoprida, fenotiazinas [ej. clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina], benzamidas [ej. amisulprida, sulpirida], butirofenonas [ej. droperidol, haloperidol]),
- otros neurolépticos (pimozida)
- otras sustancias (ej. bepridil, cisaprida, eritromicina, halofantrina, esparfloxacin, pentamidina, quinolona, etc.)

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

Medicamentos que disminuyen los niveles séricos de potasio

La coadministración de furosemida con anfotericina B, glucocorticoides, carbenoxolona, tetracosactido o laxantes puede incrementar la pérdida de potasio. El regaliz tiene el mismo efecto que la carbenoxolona. En la asociación con glucocorticoides se debe considerar la hipocalcemia y su incremento con el uso excesivo de laxantes. Como esto puede conducir a daños irreversibles en la audición, solamente se debe usar esta combinación si hay razones médicas convincentes. Se deben monitorizar los niveles de potasio.

Medicamentos que disminuyen los niveles séricos de sodio

La administración concomitante de carbamazepina o aminoglutatimida puede aumentar el riesgo de hiponatremia.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos y dosis altas de salicilatos

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo coxibs) pueden inducir una insuficiencia renal aguda en casos de hipovolemia preexistente y reducir el efecto diurético,

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


Farm. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO TECNOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



natriurético y antihipertensivo de furosemida. Cuando se coadministra con altas dosis de salicilatos, se puede aumentar la predisposición a la toxicidad salicilica debido a una excreción renal reducida o a una modificación de la función renal.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA)

Los efectos hipotensores y/o renales son potenciados cuando se administran concomitantemente con furosemida. Se recomienda reducir o interrumpir el tratamiento con furosemida al menos tres días antes de iniciar la administración de los inhibidores de la ECA y ARAs. Se puede dar también insuficiencia renal durante la primera administración concomitante o con la primera administración de dosis altas de un inhibidor de la ECA o de un antagonista del receptor II de angiotensina.

Medicamentos que aumentan el efecto antihipertensivo de la furosemida

Se puede potenciar el efecto de otros agentes antihipertensivos (otros diuréticos y otros fármacos que disminuyan la presión sanguínea como beta-bloqueantes) mediante la administración concomitante de furosemida.

Existe riesgo de un efecto aditivo entre la furosemida y la amifostina, baclofeno o alfa-bloqueantes con respecto a los efectos hipotensivos.

Hay un riesgo incrementado de hipotensión postural cuando se administran concomitantemente diuréticos del asa como la furosemida y antidepresivos tricíclicos (ej. imipramina, nortriptilina, amitriptilina) o agentes antipsicóticos.

Antidiabéticos

Se puede producir una disminución de la tolerancia a la glucosa, ya que la furosemida puede reducir la acción de estos medicamentos. Puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos hipoglucemiantes.

Hidrato de Cloral

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

Fibratos

Durante su administración concomitante, pueden incrementar los niveles sanguíneos de furosemida y derivados ácidos de los fibratos (por ej. clofibrato y fenofibrato), especialmente en casos de hipoalbuminemia, p. ej. síndrome nefrótico. El incremento de este efecto (aumento de la diuresis y síntomas musculares) debe controlarse.

Medios de contraste con iodados

En pacientes con factores de riesgo como niveles aumentados de creatinina, deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva, edad superior a 70 años o administración concomitante de fármacos nefrotóxicos, la administración conjunta de furosemida y medios de contraste yodados puede incrementar el riesgo de los medios de contraste asociados a insuficiencia renal aguda y por tanto se deben evitar.

Metformina

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


Firma: ANABELLA MARTINEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Los niveles sanguíneos de metformina pueden verse incrementados por la furosemida. Al contrario, la metformina reduce la concentración de furosemida. El riesgo está ligado a un incremento en la aparición de acidosis láctica en casos de insuficiencia renal funcional.

Colestiramina y colestipol

Estos medicamentos pueden reducir la biodisponibilidad de la furosemida.

Medicamentos nefrotóxicos / ototóxicos

La furosemida puede intensificar los efectos nefrotóxicos de medicamentos nefrotóxicos (ej. cefaloridina, cefalexina, ceftazidima, polimixinas, aminoglucósidos, órgano-platinos, inmunosupresores, foscarnet, pentamidina).

Antibióticos tipo cefalosporinas – los pacientes tratados con furosemida y dosis altas de algunas cefalosporinas pueden desarrollar insuficiencia renal.

Existe riesgo de efectos ototóxicos si se administran conjuntamente cisplatino y furosemida. Además, la nefrotoxicidad del cisplatino puede verse incrementada si la furosemida no se administra a dosis bajas (por. ej. 40 mg en pacientes con función renal normal), y con balance de fluidos positivo, cuando se usa para forzar la diuresis durante el tratamiento con cisplatino.

La furosemida puede aumentar también la ototoxicidad de ciertos fármacos, por ej. aminoglucósidos y antibióticos como kanamicina, gentamicina y tobramicina, en particular en pacientes con insuficiencia renal. Como esto puede llevar a un daño irreversible, estos fármacos se deben usar con furosemida sólo si hay razones médicas convincentes.

Bloqueantes neuromusculares

Dosis pequeñas de furosemida pueden potenciar el bloqueo neuromuscular de bloqueantes neuromusculares competitivos (relajantes musculares tipo curare como atracurio y tubocurarina) y despolarizar el bloqueo neuromuscular (como succinilcolina), mientras que dosis elevadas pueden producir un antagonismo del bloqueo neuromuscular. El efecto reductor de potasio de los diuréticos puede aumentar el efecto de los bloqueantes neuromusculares competitivos.

Otros diuréticos (diuréticos ahorradores de potasio como amilorida, triamtereno)

La administración concomitante de furosemida y diuréticos ahorradores de potasio pueden llevar a un efecto sinérgico en lo que respecta a la diuresis. La excreción de sodio puede aumentar y la excreción de potasio puede disminuir.

Teofilina

Se ha descubierto que el aclaramiento de teofilina puede reducirse alrededor del 20% por la administración conjunta de furosemida potenciando así el efecto de la teofilina. Cuando se administra con furosemida el riesgo de hipocalemia aumenta.

Tiazidas

Como resultado de la interacción de la furosemida con tiazidas se produce un efecto sinérgico sobre la diuresis, dándose una excreción de sodio y potasio resultando en un mayor riesgo de deshidratación, hiponatremia e hipocalemia.

Medicamentos que sufren secreción tubular renal significativa

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, como la furosemida, sufren secreción tubular renal significativa pueden reducir el efecto de la furosemida. Por el contrario, la furosemida puede reducir la eliminación renal de estas sustancias. En casos de

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



tratamientos con altas dosis (en particular de la furosemida y de otras sustancias), esto puede conducir a elevados niveles séricos y a un riesgo aumentado de efectos adversos debido a furosemida o a la medicación concomitante.

Anticonvulsivantes

Se puede producir una atenuación del efecto de la furosemida después de la administración concomitante de anticonvulsivantes (ej. fenitoína, fenobarbital).

Aminas presoras (epinefrina, norepinefrina)

El uso concomitante de furosemida puede atenuar el efecto de las aminas presoras.

Otras interacciones

El uso concomitante de ciclosporinas y diuréticos se asocia con el aumento del riesgo de artritis gotosa secundaria a la hiperuricemia inducida por furosemida y la excreción renal insuficiente de uratos asociada a la ciclosporina

Embarazo

Como la furosemida atraviesa la placenta, sólo debe utilizarse durante el embarazo en periodos cortos y en indicaciones justificadas.

Los diuréticos no son adecuados como terapia de rutina para hipertensión y edema durante el embarazo, ya que dificultan la perfusión placentaria y consecuentemente, el crecimiento del feto. El tratamiento durante el embarazo requiere la monitorización de electrolitos, hematocrito y crecimiento del feto.

En ensayos en animales, se observó toxicidad reproductiva.

Un 100% de la concentración sérica materna de furosemida llega a la sangre del cordón. Hasta el momento no se han informado malformaciones en humanos asociadas con la exposición a furosemida. Sin embargo, la limitada experiencia no permite una evaluación concluyente de un daño potencial en el embrión/feto. Si se utiliza durante el embarazo, la furosemida puede predisponer al feto a hipercalcemia, nefrocalcinosis, e hiperparatiroidismo. La producción de orina puede también ser estimulada en el feto dentro del útero.

Lactancia

La Furosemida pasa a la leche materna y puede inhibir la lactancia. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la furosemida en infantes cuando se ingiere con la leche materna. Las mujeres no deben amamantar si son tratadas con furosemida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cada paciente responde de forma individual a la furosemida, y debido al descenso de la presión sanguínea se puede reducir la capacidad para conducir o trabajar con maquinaria peligrosa. Este riesgo es mayor en la primera fase del tratamiento, en los cambios de medicación y en combinación con el alcohol. Algunos efectos adversos (por ej. la caída pronunciada no deseada de la presión sanguínea) pueden deteriorar las capacidades de concentración y reacción del paciente y constituir un riesgo en las circunstancias en que tales actividades son de especial importancia (por ej. operar vehículos o maquinarias).

REACCIONES ADVERSAS

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


Farm. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Lista tabulada de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la siguiente definición de frecuencia:
 Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/1.0000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/1.0000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹	Supresión de la médula ósea ² , eosinofilia, leucopenia	Anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico reacciones anafilácticas y otras			Reacciones anafilácticas y otras reacciones anafilactoides como el shock anafiláctico ³		Exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular ⁴		Parestesia, vértigo, mareo, somnolencia, confusión, sensación de presión en la cabeza		Mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia (causados por hipotensión sintomática o por otras causas), dolor de cabeza
Trastornos oculares			Visión borrosa, alteraciones de la visión cuando hay síntomas de hipovolemia		
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera (en ocasiones, irreversible)	Disacusias y/o tinnitus auriculares ⁵		
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, vómitos y diarrea, anorexia, dolor gástrico, estreñimiento, boca seca	Pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, reacciones en la piel y mucosas ⁶			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT

DIRECCIÓN TÉCNICA
 INSTITUTO BIOLÓGICO
 ARGENTINO S.A.I.C.

					tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres en las piernas, astenia, disminución de los niveles plasmáticos de calcio, artritis crónica	Tetania	Se han notificado casos de rabdomiólisis, frecuentemente relacionados con hipopotasemia grave
Trastornos renales y urinarios			Nefritis intersticial		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre; debido a la inyección local, en la vía I.M., pueden producirse reacciones locales como dolor		
Exploraciones complementarias			Aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos		

¹Puede manifestarse especialmente con un aumento de la tendencia a la hemorragia

²Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento

³Para el tratamiento, ver "Sobredosis"

⁴Ver "Contraindicaciones"

⁵El tininitus puede ser transitorio.

⁶Por ejemplo, exantema bulloso, erupción cutánea, urticaria, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*



IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT
 Farm. ANABELA MARTINEZ
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 INSTITUTO BIOLÓGICO
 ARGENTINO S.A.I.C.



La acción diurética de la furosemida puede producir o contribuir a una hipovolemia y deshidratación, especialmente en pacientes ancianos. Una depleción elevada de fluidos conlleva hemoconcentración que puede contribuir a desarrollar trombosis.

- Trastornos endocrinos

La furosemida puede disminuir la tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico; se puede poner de manifiesto una diabetes mellitus latente.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Tras una terapia prolongada o cuando se administren altas dosis de furosemida, el balance de agua y electrolitos puede verse alterado (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis metabólica). Está indicada la monitorización de los electrolitos plasmáticos (especialmente potasio, sodio y calcio). Puede producirse hipokalemia como consecuencia de un aumento de la pérdida de niveles de potasio, especialmente cuando el aporte de potasio se ve reducido, o la pérdida de potasio renal se incrementa (por ej: por vómitos o diarrea crónica). Esta hipokalemia se manifiesta con síntomas neuromusculares (miastenia, parestesia, paresia), intestinales (vómitos, estreñimiento, meteorismo), renales (poliuria, polidipsia) y cardíacos (trastornos de la conducción eléctrica y del ritmo cardíaco). Descensos graves de los niveles de potasio pueden provocar trastornos de la conciencia e íleo, llegando a producir coma en casos extremos. Trastornos subyacentes (por ej: cirrosis hepática o insuficiencia cardíaca), medicación concomitante y nutrición pueden predisponer a un déficit de potasio. En estos casos, es necesaria una monitorización adecuada y terapia de sustitución. Como resultado del incremento en las pérdidas de sodio renal, puede producirse hiponatremia, con sus síntomas correspondientes, especialmente si se restringe el aporte de cloruro de sodio. Los síntomas que se observan con más frecuencia debido a deficiencias de sodio son apatía, calambres en las pantorrillas, inapetencia, astenia, somnolencia, vómitos y confusión. Incrementos en la pérdida de calcio renal causa hipocalcemia que puede inducir tetania en casos raros. En pacientes con pérdidas renales elevadas de magnesio, se observó en casos raros, tetania o arritmias cardíacas como consecuencia de hipomagnesemia. Algunos pacientes pueden presentar un incremento en los niveles de ácido úrico y ataques de gota. Puede producirse alcalosis metabólica o agravarse una preexistente (por ej. cirrosis hepática descompensada) debido al tratamiento con furosemida.

-Trastornos del oído y del laberinto

La incidencia de tinnitus es mayor en la administración intravenosa rápida, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o hipoproteïnemia (por ej. síndrome nefrótico).

-Trastornos cardíacos

Al iniciar el tratamiento, particularmente en ancianos, una diuresis muy intensa puede producir una reducción de la presión sanguínea que si es muy pronunciada puede causar signos y síntomas como hipotensión ortostática, hipotensión aguda, sensación de presión en la cabeza, mareo, colapso circulatorio, artritis crónica, tromboflebitis o muerte súbita (en administración I.M. o I.V.).

- Trastornos hepatobiliares

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT


FABIÁN ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



Ictericia por colestasis intrahepática, isquemia hepática, puede producirse un incremento de las transaminasas hepáticas.

- Trastornos renales y urinarios

Los diuréticos pueden agravar o revelar síntomas de retención aguda de orina (alteraciones en el vaciado de la vejiga, hiperplasia de próstata o estrechamiento de la uretra), vasculitis, glucosuria, incremento transitorio de los niveles de creatinina y urea en sangre.

- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

En bebés prematuros puede producirse nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis debido a depósitos de calcio en el tejido renal. En bebés prematuros con síndrome de insuficiencia respiratoria, el tratamiento diurético con furosemida durante las primeras semanas de vida, puede aumentar el riesgo de un conducto arterial persistente de Botalli.

SOBREDOSIFICACIÓN

El cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica depende sobre todo del alcance y las consecuencias de las pérdidas de líquido y electrolitos, por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (entre ellas bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de estos trastornos incluyen hipotensión severa (progresiva hasta el shock), insuficiencia renal aguda, trombosis, estados de delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

No se conoce ningún antídoto específico para la furosemida. Deben corregirse los trastornos clínicos relevantes en el equilibrio electrolítico y de líquidos. Junto con la prevención y el tratamiento de complicaciones serias resultantes de dichos trastornos y de otros efectos en el cuerpo, esta acción correctiva puede requerir control médico intensivo tanto general como específico, así como también medidas terapéuticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300 2115

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 100 ampollas de 2 ml. Presentación hospitalaria.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 40.350 - Argentina

Dirección Técnica: Lic. Anabela M. Martínez - Farmacéutica

ME 491 - V02

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC

C.A.B.A. – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Email: biol@biol.com.ar

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE - Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: (00 54 11) 4255-1040 – Email: planta@biol.com.ar



Farm. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2022-18663288-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-17832815- INST. BIOLOGICO - Prospectos - Certificado N40.350

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.11 20:59:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.11 20:59:46 -03:00