

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furosemide 20 mg tabletten
Furosemide 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 20 mg Furosemide
Elk tablet bevat 40 mg Furosemide

Hulpstof(fen):

Elke tablet bevat 52,5 mg lactose-monohydraat
Elke tablet bevat 105 mg lactose-monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Een ronde tablet, wit tot gebroken wit van kleur, gemarkeerd met 'F 20' aan de ene kant en 'BL' aan de andere kant.

Een ronde tablet, wit tot gebroken wit van kleur, gemarkeerd met 'F 40' aan de ene kant ('F' en '40' gescheiden door een breukstreep) en 'BL' aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Furosemide is een krachtig diureticum met een snelle werking.

Furosemide tabletten zijn aangewezen voor:

1) De behandeling van vochtretentie in combinatie met hartfalen, met inbegrip van linker ventriculair falen, levercirrose en nieraandoeningen, met inbegrip van

het nefrotisch syndroom.

2) De behandeling van milde tot matige hypertensie (alleen, of in combinatie met andere middelen tegen hypertensie bij de behandeling van ernstigere gevallen).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Het is raadzaam om de Furosemide tabletten op de nuchtere maag in te nemen, met veel vloeistof.

Volwassenen: de gebruikelijke begin dosering is eenmaal daags 40 mg, gereduceerd tot 20 mg daags of 40 mg om de andere dag. Voor sommige patiënten kan het echter noodzakelijk zijn om de dagelijkse dosis te verhogen naar 80 mg of hoger (in verdeelde doses toegediend).

Kinderen: gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen: Voorzichtigheid is geboden daar furosemide langzamer wordt geëlimineerd bij ouderen. De behandeling moet aangevangen worden met 20 mg en naarmate nodig verhoogd worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Voor orale toediening

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor furosemide of voor één van de hulpstoffen van dit product.
- Overgevoeligheid voor amiloride, sulfonamiden of daarvan afgeleide stoffen (vanwege kruisgevoeligheid tussen sulfonamiden en furosemide).
- Hypovolemie of dehydratie (met of zonder daarmee gepaard gaande hypotensie) (zie rubriek 4.4).
- Anurie, of nierfalen met anurie dat niet reageert op furosemide.
- Nierfalen als gevolg van vergiftiging door nefrotoxische of hepatotoxische middelen of nierfalen gepaard gaand met hepatisch coma.
- Precomateuze of comateuze staat, geassocieerd met hepatische encefalopathie, cirrose (zie rubriek 4.4).
- Ernstige hypokaliëmie, ernstige hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).
- Een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring onder de 30ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.4).
- De ziekte van Addison (zie rubriek 4.4).
- Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (de veiligheid werd voor deze

- leeftijdsgroep nog niet vastgesteld).
- Intoxicatie met digitalis (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica (zie rubriek 4.5).
- Porfyrie

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzonder nauwlettende controle of verlaging van de dosis is vereist bij:

- oudere patiënten (lagere aanvangsdosis want bijzonder gevoelig voor bijwerkingen – zie rubriek 4.2)
- moeilijkheden met mictie met inbegrip van hypertrofie van de prostaat (groter risico op urineretentie: lagere dosis overwegen). Hou patiënten met een gedeeltelijke occlusie van de urinewegen nauw in de gaten.
- patiënten bij wie latente diabetes manifest kan worden of diabetische patiënten bij wie de behoefte aan insuline kan toenemen. Stop met de furosemide voorafgaand aan een glucosetolerantietest.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- patiënten met jicht De serum-urinezuurspiegel stijgen vaak tijdens behandeling met Furosemide en soms kan een acute jichtaanval worden veroorzaakt.
- patiënten met hepatorenaal syndroom.
- verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3 en hieronder - controle vereist)
- verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en hieronder - controle vereist)
- aandoeningen van de bijnier (zie rubriek 4.3 en hieronder, controle vereist).
- patiënten met hypoproteïnemie, bijv. door nefrotisch syndroom (het effect van furosemide kan worden verzwakt en de ototoxiciteit ervan versterkt). Zorgvuldige titratie van de dosering is vereist.
- acute hypercalciëmie (dehydratie als gevolg van braken en diurese – corrigeren alvorens furosemide toe te dienen). Behandeling van hypercalciëmie met een hoge dosis furosemide leidt tot vloeistof- en elektrolytendepletie – nauwgezette aanvulling van vloeistoffen en correctie van elektrolytenbalans vereist.
- patiënten met het risico op een plotselinge daling in de bloeddruk.
- premature zuigelingen (ze kunnen nefrocalcinose en nierstenen ontwikkelen. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden en ultrasonografie van de nieren dient plaats te vinden.)
- Symptomatische hypotensie die leidt tot duizeligheid, flauwvallen of verlies van bewustzijn kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met furosemide, met name ouderen, bij patiënten die behandeld worden met andere medicatie die hypotensie kan veroorzaken, en bij patiënten met andere medische aandoeningen die risico lopen op hypotensie.

Aandoeningen die correctie vereisen alvorens furosemide wordt gestart (zie ook rubriek 4.3):

- hypotensie
- hypovolemie
- Ernstige verstoringen in de elektrolytenhuishouding – in het bijzonder hypokaliëmie, hyponatriëmie en zuur-base verstoringen.

Furosemide wordt niet aanbevolen

- Bij patiënten met een hoog risico op radiocontrastnefropathie – het mag niet gebruikt worden voor diurese als onderdeel van de preventieve maatregelen tegen door radiocontrast veroorzaakte nefropathie.

Vermijden met andere geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.5 voor andere interacties)

- Gelijktijdig gebruik van NSAID's moet vermeden worden – anders kan het diuretische effect van furosemide verlaagd worden.
- ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten – ernstige hypotensie kan zich voordoen – de dosis furosemide moet gereduceerd/gestopt worden (3 dagen) alvorens de dosis ervan te starten of te verhogen.

Vereisten laboratoriumcontrole

- Serum natrium

In het bijzonder bij bejaarden of patiënten gevoelig voor elektrolytendeficiëntie.

- Serum kalium

De mogelijkheid van hypokaliëmie moet in aanmerking worden genomen, in het bijzonder bij patiënten met levercirrose, zij die een gelijktijdige behandeling met corticosteroïden krijgen, zij met een ongebalanceerde voeding en zij die laxeermiddelen misbruiken. Een regelmatige controle van de kalium en indien noodzakelijk behandeling met een kaliumsupplement wordt in alle gevallen aanbevolen maar is essentieel bij hogere doses en bij patiënten met een verminderde nierwerking. Het is in het bijzonder belangrijk in geval van een gelijktijdige behandeling met digoxine, daar kaliumdeficiëntie de symptomen van intoxicatie met digitalis kan opwekken of verergeren (zie rubriek 4.5). Een kaliumrijk dieet wordt aanbevolen gedurende gebruik op lange termijn.

Frequente controles van het kaliumgehalte zijn noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierwerking en een creatinineklaring onder de 60

ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlakte evenals in gevallen waar furosemide wordt ingenomen in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een stijging in de kaliumniveaus (zie rubriek 4.5 en zie rubriek 4.8 voor details van afwijkingen in de elektrolytenhuishouding en het metabolisme).

- Nierwerking

Frequente BUN tijdens de eerste maanden van de behandeling, daarna periodiek. BUN op lange termijn/hoge dosis moet regelmatig gemeten worden. Uitgesproken diurese kan een omkeerbare belemmering van de nierwerking veroorzaken bij patiënten met een nierstoornis. Voldoende vloeistofinname is noodzakelijk bij deze patiënten. De gehaltes creatinine en urea in het serum stijgen meestal tijdens de behandeling.

- Glucose

Een negatief effect op het metabolisme van koolhydraten – verergering van de bestaande intolerantie voor koolhydraten of diabetes mellitus. Regelmatige controle van het glucosegehalte in het bloed is wenselijk.

- Andere elektrolyten

Patiënten met leverfalen/allocoholische cirrose lopen in het bijzonder risico op hypomagnesiëmie (evenals hypokaliëmie). Tijdens behandeling op lange termijn (in het bijzonder in hoge doses) moeten magnesium, calcium, chloride, bicarbonaat en urinezuur regelmatig gemeten worden.

Vereisten op het gebied van klinische controle (zie ook rubriek 4.8):

Regelmatige controle op

- Bloeddyscrasie. Indien dit voorkomt, onmiddellijk stoppen met furosemide
- Leverschade
- Idiosyncratische reacties

Andere wijzigingen in laboratoriumwaarden

De serumcholesterol- en serumtriglyceridenspiegels kunnen tijdens behandeling met Furosemide stijgen, maar keren doorgaans binnen zes maanden na het begin van de behandeling met furosemide terug naar hun normale waarden.

Gelijktijdig gebruik met risperidon

In de placebogecontroleerde studies met risperidon bij oudere patiënten met dementie werd een hogere mortaliteit vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van furosemide en risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, bereik 75-97) dan bij patiënten behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, bereik 70-96) of met furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90). Gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazidediuretica, gebruikt in lage dosis) werd niet geassocieerd met vergelijkbare bevindingen.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme vastgesteld dat deze bevinding kan verklaren en er is geen consistent patroon van doodsoorzaken vastgesteld. Toch dient men voorzichtig te zijn en de risico's en voordelen van deze combinatie of gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica af te wegen vóór toediening. Er was geen verhoogde mortaliteit bij patiënten die andere diuretica gebruikten in combinatie met risperidon. Ongeacht de behandeling was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en dit dient daarom bij oudere patiënten met dementie te worden vermeden (zie rubriek 4.3).

Belangrijke informatie betreffende de ingrediënten van dit geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose- galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen: Het kan zijn dat de dosering van gelijktijdig toegediende hartglycosiden, diuretica, antihypertensiva of andere middelen die de bloeddruk kunnen verlagen, moet worden aangepast omdat de bloeddruk sterker kan dalen als deze geneesmiddelen tegelijkertijd met furosemide worden toegediend.

De toxische effecten van nefrotoxische geneesmiddelen kunnen versterkt worden bij gelijktijdige toediening met krachtige diuretica zoals furosemide.

Bepaalde storingen in de elektrolythuishouding (b.v. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) kunnen de toxiciteit van bepaalde andere geneesmiddelen verhogen (b.v. digitalispreparaten en geneesmiddelen die lange-QT-syndroom kunnen veroorzaken).

NSAID's: Bepaalde niet-steroïde ontstekingsremmers (bijv. indometacine, ketorolac) kunnen de werking van furosemide verzwakken (zie rubriek 4.4).

Hartglycosiden

Bij gelijktijdige behandeling met hartglycosiden moet eraan worden gedacht dat als zich tijdens behandeling met furosemide hypokaliëmie en/of storingen in de elektrolytenhuishouding (met inbegrip van hypomagnesiëmie) ontwikkelen, de cardiotoxiciteit toeneemt.

Geneesmiddelen die de QT-interval verlengen:

Er is een verhoogd risico op toxiciteit wanneer geneesmiddelen die een verlengd QT-interval kunnen veroorzaken (bijv. terfenadine, klasse I en III anti-aritmica) tegelijkertijd worden gebruikt, en bij aanwezigheid van elektrolytendisbalans.

Middelen tegen hoge bloeddruk:

Verhoogd hypotensief effect met alle types. Het gelijktijdig gebruik met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen leiden tot een uitgesproken daling in de bloeddruk. Furosemide moet gestopt worden of de dosis moet gereduceerd worden alvorens te beginnen met een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4).

Antipsychotica: door furosemide geïnduceerde hypokaliëmie vergroot het risico op harttoxiciteit. Vermijd gelijktijdig gebruik met pimozide. Verhoogd risico op ventriculaire aritmie met amisulpride of sertindol. Groter hypotensief effect met fenothiazines.

Als de patiënt wordt behandeld met risperidon, moet voorzichtigheid worden betracht en moeten de risico's en baten van de combinatie of gelijktijdige behandeling met furosemide of met andere krachtige diuretica in overweging worden genomen alvorens wordt besloten om de patiënt ermee te behandelen. Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' over de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie, die tegelijkertijd risperidon toegediend krijgen.

Anti-aritmica (met inbegrip van amiodaron, dispyramide, flecanaïde en sotalol) – risico op harttoxiciteit (omwille van door furosemide geïnduceerde hypokaliëmie). De effecten van lidocaïne, tocaïnide of mexiletine kunnen geantagoneerd worden door furosemide.

Vasodilatoren: groter hypotensief effect met moxisylyte (thymoxamine) of hydralazine.

Andere diuretica: grondige diurese mogelijk wanneer furosemide gegeven wordt met metolazon. Groter risico op hypokaliëmie met thiaziden. Gecontra-indiceerd met kaliumsparende diuretica (bijv. Amiloride spironolacton) – groter risico op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3).

Renineremmers: aliskiren reduceert de plasmaconcentraties van furosemide

Nitraten: groter hypotensief effect

Antidepressiva: groter hypotensief effect met MAOI's. Groter risico op orthostatische hypotensie met TCA's (tricyclische antidepressiva). Groter risico op hypokaliëmie met reboxetine.

Antidiabetesmiddelen: hypoglykemische effecten geantagoneerd door furosemide

Antihistaminica: hypokaliëmie met groter risico op harttoxiciteit.

Antifungale middelen: groter risico op hypokaliëmie en nefrotoxiciteit met amfotericine

Anxiolytica en hypnotica: groter hypotensief effect. Chloor of trichlorfos kan het schildklierhormoon van de bindingssite verdrijven.

CZS-stimulerende middelen (geneesmiddelen gebruikt voor ADHD): hypokaliëmie vergroot het risico op ventriculaire aritmie.

Kaliumzouten: gecontra-indiceerd, groter risico op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3)

Dopaminerge middelen: groter hypotensief effect met levodopa.

Immuunmodulatoren: groter hypotensief effect met aldesleukine. Groter risico op hyperkaliëmie met ciclosporine en tacrolimus. Groter risico op artritis met jicht met ciclosporine.

Spierverslappers: groter hypotensief effect met baclofen of tizanidine. Groter effect van curare-achtige spierontspanners.

Oestrogenen: diuretisch effect geantagoneerd.

Progestogenen (drospiridon): groter risico op hyperkaliëmie

Prostaglandines: groter hypotensief effect met alprostadil

Theofylline: groter hypotensief effect

Anesthetica: algemene verdovingsmiddelen kunnen de hypotensieve effecten van furosemide vergroten. De effecten van curare kunnen versterkt worden door furosemide.

Alcohol: groter hypotensief effect

Lithium: Net als bij andere diuretica, kunnen serum lithiumspiegels worden verhoogd wanneer lithium tegelijk met furosemide wordt gegeven, met een verhoogde lithiumtoxiciteit tot gevolg. Daarom wordt aanbevolen de lithiumspiegels nauwlettend te monitoren en waar nodig de lithiumdosering aan te passen bij patiënten die deze combinatie ontvangen.

Salicylaten: de effecten kunnen versterkt worden door furosemide. Patiënten die tegelijkertijd met furosemide hoge doses salicylaten gebruiken, kunnen salicylaattoxiciteit krijgen.

Chelaten: Orale furosemide en sucralfaat mogen niet binnen 2 uur na elkaar worden ingenomen, aangezien sucralfaat de absorptie van furosemide door de darmen vermindert en zo het effect ervan verkleint.

Antihypertensiva: De effecten van andere antihypertensiva kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik met furosemide. Ernstige daling van de bloeddruk is gezien in combinatie met ACE-remmers. De behandeling met furosemide moet tijdelijk worden gestopt (of in elk geval moet de dosis worden gereduceerd) drie dagen voordat wordt begonnen met de behandeling van een ACE-remmer, of voordat de dosis van een ACE-remmer wordt verhoogd. Er bestaat een risico op eerste-dosering effect met post-synaptische alfablokkers bv. prazosine. Furosemide kan interactie aangaan met ACE inhibitors en daardoor effect hebben op de werking van de nieren.

Antibiotica: De toxische effecten van nefrotoxische antibiotica (bijv. aminoglycosiden of cefaloridine, cefalosporines) kunnen vergroot worden door gelijktijdige toediening van krachtige diuretica zoals furosemide. Furosemide kan de ototoxiciteit van aminoglycosiden, polymyxines of vancomycine en andere ototoxische medicinale producten versterken. Daar dit kan leiden tot onomkeerbare schade, mogen deze geneeskundige producten alleen gebruikt worden met furosemide als er dringende medische redenen zijn. Furosemide kan het serumgehalte van vancomycine verlagen na hartoperaties. Groter risico op hypokaliëmie met triptethoprine. Afname van de nierfunctie kan voorkomen bij patiënten die furosemide gebruiken met hoge doses van sommige cefalosporinen.

Carbenoxolon: kan het risico op hypokaliëmie verhogen.

Cytotoxische middelen: Er bestaat een risico van ototoxische effecten als platinaverbindingen/cisplatine en furosemide tegelijk worden gegeven. Bovendien kan de nefrotoxiciteit van cisplatine worden versterkt als furosemide niet wordt toegediend in lage doses (b.v. 40 mg bij patiënten met normale

nierfunctie) en met een positieve vochtbalans als het wordt gebruikt om geforceerde diurese op te wekken tijdens de behandeling met cisplatine.

Anti-epileptica: Het effect van furosemide kan verzwakt worden na gelijktijdig gebruik van fenytoïne. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine kan de kans op hyponatriëmie vergroten.

Corticosteroiden: het diuretische effect wordt geantagoneerd (natriumretentie), er bestaat een verhoogd risico op hypokaliëmie

Glycyrrhizine: (een stof in drop) kan het risico op hypokaliëmie vergroten

Sympathomimetica: verhoogd risico op hypokaliëmie met hoge doses beta2-sympathomimetica

Probenecide en anti-metaboliëten: Probenecide, methotrexaat en andere middelen die, net als furosemide, aanzienlijke renale tubulaire secretie ondergaan, kunnen het effect van furosemide verminderen.

Andere: Gelijktijdige toediening van aminoglutethimide kan het risico op hyponatriëmie verhogen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is klinisch bewijs voor de veiligheid van het geneesmiddel in het derde trimester van de zwangerschap bij de mens, en furosemide is toegediend in het eerste trimester van de zwangerschap voor oedeem, hypertensie en zwangerschapsvergiftiging, zonder bijwerkingen op de foetus of de neonat. Furosemide passeert echter de placenta en mag derhalve niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij daarvoor dringende redenen zijn. Het mag alleen worden gebruikt voor pathologische oorzaken van oedeem die niet direct of indirect met de zwangerschap te maken hebben. Diuretica worden over het algemeen niet geadviseerd voor de behandeling van door zwangerschap veroorzaakte oedeem en hypertensie, omdat de placentaire perfusie verlaagd kan worden. Behandeling tijdens de zwangerschap vereist het monitoren van de foetale groei.

Als het gebruik van furosemide cruciaal is voor de behandeling van hart- of nierinsufficiëntie tijdens de zwangerschap, is het van essentieel belang om de elektrolyten, het hematocriet en de foetale groei nauwgezet te volgen. Mogelijke verplaatsing van bilirubine van de albuminebinding en daardoor verhoogd risico van nucleaire icterus bij hyperbilirubinemie staat ter discussie voor furosemide.

Furosemide passeert de placenta en bereikt 100% van de serumconcentratie in

navelstrengbloed. Tot op heden zijn geen misvormingen in mensen gemeld die in verband kunnen worden gebracht met blootstelling aan furosemide. Er is echter onvoldoende ervaring om een eindconclusie te rechtvaardigen m.b.t. een potentieel nadelig effect op de embryo/foetus. *In utero* urineproductie kan worden gestimuleerd bij de foetus. Er is urolithiasis waargenomen na behandeling met furosemide van vroeggeborenen.

Borstvoeding

Furosemide komt terecht in de moedermelk en kan de lactatie remmen. Vrouwen moeten geen borstvoeding geven als zij behandeld worden met Furosemide. (zie paragraaf 4.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een verminderde mentale alertheid, duizeligheid en wazig zicht werden gemeld, in het bijzonder bij het begin van de behandeling, bij veranderingen van de dosis en in combinatie met alcohol. Patiënten die hier last van hebben, mogen geen voertuigen besturen, machines bedienen of deelnemen aan activiteiten waarbij deze effecten een risico zouden kunnen opleveren voor zichzelf of anderen die een risico lopen.

4.8. Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende definitie van frequentie:

<i>Zeer vaak :</i> <i>> 1/10</i>	<i>Vaak:</i> <i>> 1/100, < 1/10</i>
<i>Soms:</i> <i>> 1/1000, < 1/100</i>	<i>Zelden:</i> <i>> 1/10.000, < 1/1000</i>
<i>Zeer zelden (<1/10.000), <met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen</i> <i>Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</i>	

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie

Zelden: eosinofilie, leukopenie, beenmergdepressie (vereist stopzetting van de behandeling). De hemopoëtische status moet dan ook regelmatig gecontroleerd worden.

Zeer zelden: hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose.

Endocriene aandoeningen

Glucosetolerantie kan afnemen tijdens behandeling met furosemide. Bij patiënten met diabetes mellitus kan dit leiden tot een achteruitgang van de metabolische toestand. Latente diabetes mellitus kan manifest worden. De insulinebehoefte van diabetespatiënten kan stijgen.

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Verstoring van de elektrolyten- en vochtbalans ten gevolge van toegenomen elektrolytenexcretie wordt regelmatig waargenomen tijdens langdurige behandeling met furosemide. Regelmatig monitoren van serum elektrolyten (met name kalium, natrium en calcium) wordt daarom geïndiceerd.

Metabolische acidose kan ook voorkomen. Mogelijke ontwikkeling van elektrolytenstoornissen wordt beïnvloed door onderliggende stoornissen (bijv. levercirrose, hartfalen), gelijktijdige medicatie (zie paragraaf 4.5) en voeding.

Symptomatische verstoring van elektrolyten en metabole alkalose kan zich ontwikkelen in de vorm van een geleidelijk aan stijgend tekort aan elektrolyt of bijv. waar hogere doses furosemide worden toegediend aan patiënten met normale nierwerking, acute ernstige verliezen van elektrolyt.

De symptomen van een elektrolytendisbalans hangt af van het type storing.

Als gevolg van verhoogd renaal natriumverlies kan hyponatriëmie met de daarbij behorende symptomen optreden, met name wanneer de toevoer van natriumchloride beperkt is. Symptomen van natriumtekort die vaak worden waargenomen zijn: verwarring, spierkrampen en –zwakte, gebrek aan eetlust, duizeligheid, slaperigheid, braken.

Met name wanneer de toevoer van kalium tegelijkertijd afneemt en/of extrarenaal kaliumverlies toeneemt (bijv. bij overgeven of chronische diarree) kan hypokaliëmie optreden ten gevolge van hoger renaal kaliumverlies. Dit manifesteert zich als neuromusculaire (myasthenie, paresthesie, parese), intestinale (overgeven, constipatie, meteorisme), renale (polyurie) en cardiale (verstoring van het hartritme of de geleiding in het hart) symptomen. Ernstig kaliumverlies kan leiden tot paralytische ileus of verwarring, met in extreme gevallen coma.

Toegenomen renaal calciumverlies kan leiden tot hypocalciëmie, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot tetanie.

Magnesium- en calciumdeficiëntie leidt in zeldzame gevallen tot tetanie of hartritmestoornissen.

Nefrocalcinose/nefrolithiasis is gemeld in premature zuigelingen

Net als bij andere diuretica het geval is, kan de behandeling met furosemide leiden tot voorbijgaande stijgingen in het bloedcreatinine en de serum ureumspiegels. De serum urinezuurspiegel kan toenemen en er kunnen zich aanvallen van jicht voordoen.

Serumspiegels van cholesterol (verlaging serum HDL-cholesterol, stijging van serum LDL-cholesterol) en triglyceriden kunnen hoger worden tijdens behandeling met furosemide. Tijdens een langdurige behandeling keren deze gewoonlijk binnen de zes maanden terug naar de normale toestand.

De diuretische werking van furosemide kan leiden tot of bijdragen tot hypovolemie en dehydratie, in het bijzonder bij oudere patiënten. Een ernstige vloeistofdepletie kan leiden tot hemoconcentratie met de neiging tot ontwikkeling van trombose.

Een grotere productie van urine kan klachten opwekken of verergeren bij patiënten met een obstructie van de urinaire uitgang. Een acute retentie van urine met mogelijke complicaties kan zich dan voordoen, bijvoorbeeld bij patiënten met problemen bij het legen van de blaas, prostaathyperplasie of een versmalde urethra.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: paresthesie, hyperosmolaire coma.

Niet bekend: Duizeligheid, flauwvallen en verlies van bewustzijn (veroorzaakt door symptomatische hypotensie).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: dysacusis (gehoorstoornis) en/of syngismus (tinnitus aurium) kunnen optreden. Dit ongewenste effect wordt vooral geassocieerd met te snelle intraveneuze injectie, hoofdzakelijk bij patiënten die tevens lijden aan nierinsufficiëntie of hypoproteïnemie (bijv. bij nefrotisch syndroom).

Soms: doofheid (soms onomkeerbaar)

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: acute pancreatitis, intrahepatische cholestase, verhoogde levertransaminasen kunnen zich voordoen.

Hepatoencefalopathie kan optreden bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Bloedvataandoeningen

Zelden: vasculitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: fotosensitiviteit

Zelden: huid- en slijmvliesreacties kunnen zich af en toe voordoen, b.v. jeuk, urticaria, andere vormen van uitslag of bulleuze lesies, koorts, overgevoeligheid voor licht, erythema exsudativum multiforme (syndromen van Lyell en van Stevens-Johnson), bulleuze exanthenen, dermatitis exfoliativa, purpura en DRESS (geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen).

Niet bekend: acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Hartaandoeningen

Soms: hartritmestoornissen

Furosemide kan een verlaagde bloeddruk veroorzaken. Deze manifesteren zich hoofdzakelijk als aantasting van concentratie- en reactievermogen, lichthoofdigheid, gevoel van druk in het hoofd, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, dysopia, xerostomie en dorst, en orthostatische ontregeling. Dehydratie en – als gevolg van hypovolemie - circulatiecollaps en hemoconcentratie kunnen optreden als gevolg van overmatige diurese. Als gevolg van hemoconcentratie kan er een verhoogd risico op trombose bestaan, voornamelijk bij oudere patiënten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Zelden: ernstige anafylactische of anafylactoïde reacties (bijv. met shock) komen zelden voor, koorts, onwel zijn.

Maagdarmselandaandoeningen

Soms: droge mond, dorst, misselijkheid, storingen in de motiliteit van de darm, braken, diarree, constipatie.

Maagdarmselandaandoeningen zoals misselijkheid of maagdarmklachten (braken of diarree) en constipatie kunnen voorkomen, maar zijn gewoonlijk niet ernstig genoeg om de behandeling te doen stopzetten.

Zelden: Acute pancreatitis.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: serumcreatinine en urea-gehalte kan tijdelijk verhoogd zijn tijdens de behandeling met furosemide.

Zelden: interstitiële nefritis, acuut nierfalen.

Een verhoogde productie van urine of urinaire incontinentie kan veroorzaakt worden of de symptomen kunnen erger worden bij patiënten met een obstructie van de urineweg. Acute urineretentie, mogelijks gepaard met andere complicaties, kan voorkomen bij patiënten met blaasaandoeningen, hyperplasie

van de prostaat of een versmalling van de urethra.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium Bij premature kinderen met ademhalingsstoornissen leidt de toediening van furosemide tijdens de eerste weken na de geboorte tot een groter risico van een persisterende ductus arteriosus.

Bij premature kinderen kan furosemide geprecipiteerd worden als nefrocalcinose/nierstenen.

Zeldzame complicaties kunnen kleinere psychische storingen omvatten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Kenmerken

Overdosis kan ernstige diurese veroorzaken die leidt tot dehydratie, volumedepletie en elektrolytenstoornissen met daarop volgende hypotensie en harttoxiciteit. Het klinische beeld van acute of chronische overdosis is afhankelijk van de mate van vocht- en elektrolytenverlies en de gevolgen hiervan, b.v. hypovolemie, dehydratie, hemoconcentratie, hartaritmieën als gevolg van overmatige diurese. De symptomen van deze verstoringen zijn onder andere ernstige hypotensie (die overgaat in shock), acuut nierfalen, trombose, waanideeën, slappe verlamming, apathie en verwardheid. Hoge doses kunnen voorbijgaande doofheid veroorzaken en jicht in de hand werken (verstoorde secretie van urinezuur).

Behandeling

- De voordelen van gastrische decontaminatie zijn niet zeker. Bij patiënten die zich binnen 1 uur na het innemen aanmelden, actieve kool overwegen (50g voor volwassenen)
- Observatie gedurende minimaal 4 uur – hartslag en bloeddruk in de gaten houden
- Hypotensie en dehydratie behandelen met de geschikte IV-vloeistoffen
- De urine-output en serumelektrolyten in de gaten houden (ook chloride en bicarbonaat). De elektrolytendisbalans corrigeren. 12 lead ECG controleren

bij patiënten met significante elektrolytenstoornissen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diuretische sulfonamiden met hoog plafond, lisdiuretica.

ATC-code: CO3C A01

Het bewijs van experimentele studies suggereert dat furosemide handelt langs de volledige nier met uitzondering van de distale uitwisselingsplaats. Het voornaamste effect vindt plaats op het stijgende onderdeel van de lus van Henley met een complex effect op de niercirculatie. De bloedstroom wordt afgeleid van de juxta-medullaire regio naar de buitenste cortex. De voornaamste nierwerking van furosemide is het inhiberen van het actieve transport van chloride in het dikke stijgende onderdeel. De heropname van natrium, chloride uit de nier wordt gereduceerd en hypotone of isotone urine wordt geproduceerd. Het werd vastgesteld dat de biosynthese van prostaglandine (PG) en het renine-angiotensinesysteem worden beïnvloed door de toediening van furosemide en dat furosemide de doorlaatbaarheid van de nier van de glomerulus tot de serumeiwitten wijzigt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 65% van de dosis wordt geabsorbeerd na orale toediening. De plasmahalfwaardetijd is tweefasig met een terminale eliminatiefase van ongeveer 1 ½ uur. Furosemide wordt tot 99% gebonden met plasma-eiwitten en wordt hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden, grotendeels onveranderd, maar ook in de gal, waarbij de niet-renale eliminatie aanzienlijk verhoogd wordt bij nierfalen. Furosemide gaat door de placentabarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Furosemide is een zwak carbonzuur dat hoofdzakelijk voorkomt in de gedissocieerde vorm in het gastro-intestinale kanaal. Furosemide wordt bij orale toepassing snel maar onvolledig geabsorbeerd (60-70%) en het effect ervan is binnen vier uur vrijwel verdwenen. De optimale absorptieplaats is het bovenste deel van het duodenum bij pH 5.0. Ongeacht de wijze van toediening, wordt 69-97% activiteit van een radio-gelabelde dosis binnen de eerste 4 uur nadat de furosemide is gegeven, afgescheiden. Furosemide is gebonden aan plasma albumine en er vindt weinig biotransformatie plaats. Furosemide wordt voornamelijk afgescheiden via de nieren (80-90%); een klein deel van de dosis ondergaat biliaire eliminatie en 10-15% van de activiteit kan worden teruggevonden in de feces.

a) Bij nier-/leverstoornissen

Wanneer er sprake is van een leveraandoening is er minder bilaire eliminatie. Een nieraandoening heeft, tot 50%, weinig effect op de eliminatiesnelheid van furosemide tabletten, maar minder dan 20% resterende nierfunctie verlengt de eliminatietijd.

b) Ouderen

De eliminatie van furosemide is trager bij ouderen die aan een zekere mate van nierstoornis lijden.

c) Pasgeborenen

Een langdurig diuretisch effect wordt waargenomen, mogelijk wegens onvolgroeide tubulaire functie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute orale toxiciteit was laag bij alle geteste soorten. Chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden leidden tot nierveranderingen (o.a. verbindweefseling en renale calcificatie).

In vitro en *in vivo* testen van genetische toxicologie leverden geen klinisch relevant bewijs van een genotoxische eigenschap van furosemide.

Langlopende studies bij muizen en ratten leverden geen relevant bewijs voor een tumorverwekkende eigenschap.

Studies van reproductieve toxicologie bij foetale ratten toonden een verlaagd aantal gedifferentieerde glomeruli, skeletafwijkingen van de scapulae, humerus en ribben (veroorzaakt door hypokaliëmie), en hydronefrose deed zich voor bij foetale muizen en konijnen na toediening van hoge doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactose-monohydraat
Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Blisters: 4 jaar

HDPE containers: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Tablettencontainer: Bewaren beneden 25°C. De container zorgvuldig gesloten houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC/PVdC blisterverpakking, formaten van 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten.

HDPE tablettencontainers à 100, 250, 500 en 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol Laboratories Ltd,
Unit 3, Canalside,
Northbridge Road,
Berkhamsted,
Hertfordshire HP4 1EG
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32462 (20 mg)

RVG 32463 (40 mg)

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2006

Datum van laatste hernieuwing: 4 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 15 november 2016