

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furosemide Xiromed 20 mg, tabletten

Furosemide Xiromed 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Furosemide Xiromed 20 mg tablet bevat 20 mg furosemide.

Elke Furosemide Xiromed 40 mg tablet bevat 40 mg furosemide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke Furosemide Xiromed 20 mg tablet bevat 52,5 mg lactosemonohydraat.

Elke Furosemide Xiromed 40 mg tablet bevat 105 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Furosemide Xiromed 20 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte ronde tabletten, (ongeveer) 6 mm in diameter, gemerkt met "F 20" op één zijde en niets op de andere zijde.

Furosemide Xiromed 40 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte ronde tabletten, (ongeveer) 8 mm in diameter, gemerkt met "F 40" op één zijde (F en 40 worden gescheiden door een breukstreep) en niets op de andere zijde.

De 40 mg tablet kan verdeeld worden in 2 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Behandeling van oedeem veroorzaakt door:

- hartaandoening
- leveraandoening
- nieraandoening, inclusief nefrotisch syndroom. In geval van nefrotisch syndroom is de behandeling van de onderliggende aandoening van essentieel belang.
- longoedeem

2. Arteriële hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor volwassenen is de aanbevolen aanvangsdosis 20-40 mg per dag. De dosering moet worden aangepast totdat de laagste effectieve dosis als onderhoudsdosis is bereikt. Bij sommige patiënten kunnen dagelijkse doses van 80 mg of hoger (verdeeld in meerdere doses) nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Het geadviseerde doseringsbereik is 1-3 mg per kg lichaamsgewicht.

Ouderen

Bij ouderen dient men met een lage dosis te beginnen en voorzichtig laag te doseren, omdat de uitscheiding vertraagd is in oudere patiënten. De dosering dient zo nodig geleidelijk verhoogd te worden tot de vereiste respons wordt bereikt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie zal minder furosemide de niertubuli bereiken. Een verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn om hetzelfde diuretische effect te verkrijgen.

Leverinsufficiëntie

Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Bij matige tot ernstige leverinsufficiëntie kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn.

Medische controle

Zorgvuldige monitoring van het kaliumgehalte in serum is vereist tijdens de behandeling en in patiënten die gelijktijdig behandeld worden met hartglycosiden (bijv. digoxine) (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tabletten dienen op een lege maag ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Furosemide mag niet gebruikt worden bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, sulfonamiden, sulfonamidederivaten/amiloride (mogelijke kruisgevoeligheid voor furosemide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met anurie veroorzaakt door nierinsufficiëntie die ongevoelig zijn voor furosemide.
- Hypovolemie of dehydratie (met of zonder hypotensie) (zie rubriek 4.4).
- Ernstige hypokaliëmie, of ernstige hyponatriëmie.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).
- Ziekte van Addison.
- Precomateuze en comateuze toestanden geassocieerd met levercirrose of leverencefalopathie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Houd rekening met het risico op hypokaliëmie, vooral in het begin van de behandeling en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met digitalis.

Een zorgvuldige monitoring is vereist in geval van:

- Hypotensie.
- Patiënten die een specifiek risico hebben op een duidelijk bloeddrukverlies, bijv. patiënten met cerebrovasculaire-perfusiestoornissen of coronaire hartaandoeningen.
- Latente of manifeste diabetes mellitus (regelmatige controle van de bloedsuikerspiegels).
- Hepatorenale syndroom (snell progressieve nierinsufficiëntie als gevolg van ernstige leverziekte, zoals levercirrose).
- Hypoproteïnemie, bijv. geassocieerd met het nefrotisch syndroom (het effect van furosemide kan verzwakt worden en de kans op ototoxiciteit kan toenemen). Voorzichtige dosistitratie is vereist.
- Jicht.
- Premature zuigelingen (risico op het ontwikkelen van nefrocalcinose en nierstenen (nefrolithiase); de nierfunctie dient gecontroleerd te worden en ultrasonografie van de nieren dient plaats te vinden).

Hypotensie en/of hypovolemie

Symptomatische hypotensie die leidt tot duizeligheid of bewustzijnsverlies kan voorkomen bij ouderen die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die hypotensie kunnen veroorzaken en

patiënten met andere medische aandoeningen die een risico op hypotensie met zich meebrengen (zie rubriek 4.3).

Premature zuigelingen

Bij premature baby's met 'respiratory distress syndrome' kan een diuretische behandeling met furosemide tijdens de eerste levensweken het risico op persisterende ductus arteriosus Botalli verhogen.

Urinewegaandoeningen

Furosemide mag bij patiënten met een urinewegaandoening (bijv. bij prostaathypertrofie) alleen worden gebruikt als de diurese niet is gestoord, omdat plotselinge polyurie kan leiden tot urineretentie met uitzetting van de blaas.

Verstoorde elektrolythuishouding

Een verstoring van de elektrolyten- en vochtbalans als gevolg van een verhoogde elektrolytenexcretie wordt vaak waargenomen tijdens de behandeling met furosemide. Regelmatige controle van serumelektrolyten (met name kalium, natrium en calcium) is daarom vereist. Tijdens langdurige therapie met furosemide is regelmatige controle van bicarbonaat, creatinine, ureum en urinezuur, alsmede van bloedglucose ook vereist.

Zorgvuldige controle is met name bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van elektrolytstoornissen in geval van significant vochtverlies (bijv. door braken, diarree of intens zweten), of als gevolg van onderliggende aandoeningen (bijv. levercirrose, hartfalen), gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5) en voeding. Hypovolemie of dehydratie evenals een significant verstoorde elektrolythuishouding of zuur-base balans moeten worden gecorrigeerd. Dit kan betekenen dat de behandeling met furosemide tijdelijk gestopt dient te worden.

Gewichtsverlies

Het gewichtsverlies als gevolg van versterkte diurese niet groter zijn dan 1 kg/dag, ongeacht de mate van urinaire excretie.

Systemische lupus erythematoses (SLE) kan mogelijk verergerd of geactiveerd worden, zodat voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van furosemide aan patiënten met een voorgeschiedenis van SLE.

Gelijktijdig gebruik met risperidon

In placebogecontroleerde studies met risperidon in oudere patiënten met dementie werd behandeling met furosemide plus risperidon in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, bereik 75-97 jaar) in vergelijking met behandeling met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, bereik 70-96 jaar) of met furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90 jaar). Bij gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (vooral thiazidediuretica in lage dosering) werden dergelijke bevindingen niet vastgesteld.

Er is geen pathologisch mechanisme aangetoond waardoor deze bevinding kan worden verklaard en er is geen consistent patroon voor de doodsoorzaak gevonden. Toch is voorzichtigheid geboden en moeten de risico's en de voordelen van die combinatie of van een gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica worden overwogen voordat er wordt besloten om die geneesmiddelen te gebruiken. Gelijktijdige behandeling met risperidon en andere diuretica werd niet in verband gebracht met verhoogde mortaliteit. Onafhankelijk van de behandeling was dehydratie een algemeen risicofactor voor mortaliteit en dit moet daarom zorgvuldig worden vermeden bij oudere patiënten met dementie (zie rubriek 4.3).

Systemische lupus erythematoses (SLE) kan mogelijk verergerd of geactiveerd worden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op furosemide

Gelijktijdige behandeling met furosemide en gluco-corticoïden, carbenoxolon of laxeermiddelen kunnen het kaliumverlies vergroten en daarmee het risico op de ontwikkeling van hypokaliëmie verhogen. Grote hoeveelheden drop hebben in dit opzicht hetzelfde effect als carbenoxolone.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indometacine en acetylsalicylzuur) kunnen het effect van furosemide verminderen. Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen tijdens de behandeling met furosemide of in geval van dehydratie, kan gelijktijdige toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen acuut nierfalen induceren.

Probenecide, methotrexaat en andere geneesmiddelen die net als furosemide een significante tubulaire niersecretie ondergaan, kunnen het effect van furosemide verminderen. Omgekeerd kan furosemide de eliminatie van deze geneesmiddelen via de nieren verminderen. Bij behandeling met een hoge dosis (met name van zowel furosemide als de andere geneesmiddelen) kan dit verhoogde serumspiegels van furosemide of van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel geven en de kans op bijwerkingen verhogen.

Gelijktijdige gebruik van fenytoïne kan het effect van furosemide verminderen.

Furosemide en sucralfaat dienen niet binnen 2 uur na elkaar te worden ingenomen, omdat sucralfaat de absorptie van furosemide door de darmen vermindert, waardoor de werking van furosemide afneemt.

Effecten van furosemide op andere geneesmiddelen

Hartglycosiden (bijv. digitalis) en andere geneesmiddelen die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken (bijv. terfenadine, sommige klasse I en klasse III anti-aritmica): geïnduceerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie kan het effect van hartglycosiden versterken en het risico op ventriculaire aritmieën vergroten.

Gelijktijdig gebruik van furosemide kan de toxiciteit van hoge dosissen salicylaten verhogen.

Furosemide kan de nefrotoxische effecten van nefrotoxische antibiotica (bijv. aminoglycosiden, cephalosporinen, polymyxinen) versterken.

Nierfalen kan optreden bij patiënten behandeld met furosemide en hoge doses van bepaalde cefalosporines.

Gelijktijdig gebruik van furosemide kan de ototoxiciteit van aminoglycosiden (bijv. kanamycine, gentamycine, tobramycine) en andere ototoxische geneesmiddelen verhogen. De optredende gehoorschade kan irreversibel zijn. Gelijktijdige toediening dient derhalve te worden vermeden.

Indien furosemide en cisplatine gelijktijdig gebruikt worden, is eventuele gehoorschade te verwachten. Indien deze behandeling wordt toegepast om een geforceerde diurese te verkrijgen tijdens de behandeling met cisplatine, mag furosemide alleen toegediend worden in lage doses (bijv. 40 mg bij patiënten met een normale nierfunctie) en met een positieve vochtbalans. Anders neemt de kans op nefrotoxiciteit van cisplatine toe.

Gelijktijdig gebruik van furosemide en lithium verhoogt het risico op cardiotoxiciteit en neurotoxische effecten van lithium door verminderde uitscheiding van lithium. Regelmatige controle van de

lithiumconcentratie in het plasma is noodzakelijk.

Bij gelijktijdige toediening van furosemide met andere antihypertensiva, diuretica of geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, moet een sterke daling van de bloeddruk worden verwacht. Sterke verlaging van de bloeddruk met shock in extreme gevallen en verslechtering van de nierfunctie (acuut nierfalen in geïsoleerde gevallen) zijn gemeld wanneer angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers of angiotensine II-receptorblokkers (ARB) voor de eerste keer werden toegediend, of voor de eerste keer in hoge dosering. Indien mogelijk moet de behandeling met furosemide tijdelijk worden gestaakt of moet de dosis furosemide gedurende drie dagen worden verlaagd voordat een behandeling met een ACE-remmer wordt gestart of de dosis van een ACE-remmer wordt verhoogd.

Het effect van theofylline en andere spierrelaxantia van het curare-type kunnen door furosemide versterkt worden. Het is mogelijk dat gelijktijdig gebruik van furosemide het effect van antidiabetica of pressoraminen (bijv. epinefrine, norepinefrine) vermindert.

Voorzichtigheid is geboden en de risico's en de voordelen van de combinatie of van een gelijktijdige behandeling van risperidon met furosemide of andere krachtige diuretica moet worden overwogen voordat er wordt besloten om die geneesmiddelen te gebruiken (zie rubriek 4.4 wat betreft de verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie die gelijktijdig risperidon krijgen).

Gelijktijdig toedienen van carbamazepine of aminoglutethimide kan het risico van hyponatriëmie versterken.

Andere interacties

Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A en furosemide gaat gepaard met een verhoogd risico op jichtartritis als gevolg van door furosemide geïnduceerde hyperurikemie en door ciclosporine veroorzaakte vermindering van de renale urine-excretie.

Bij patiënten met een hoog risico voor contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie, leidde furosemide tot een hogere incidentie van verslechtering van de nierfunctie na het ontvangen van contrastmiddel in vergelijking met patiënten met een hoog risico die alleen intraveneuze hydratatie kregen voorafgaand aan het ontvangen van contrastmiddel.

In geïsoleerde gevallen kunnen na intraveneuze toediening van furosemide binnen 24 uur na inname van chloraalhydraat een gevoel van warmte, overmatig zweten, agitatie, misselijkheid, stijging van de bloeddruk en tachycardie optreden. Gelijktijdige toediening van furosemide en chloraalhydraat dient daarom te worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap dient furosemide alleen gebruikt te worden voor een korte periode en na bijzonder strenge diagnose worden gebruikt, aangezien furosemide de placenta passeert.

De behandeling van zwangerschapsoedeem en -hypertensie met diuretica is over het algemeen niet wenselijk, omdat deze de placentaire perfusie en bijgevolg de groei van de foetus in de baarmoeder schaden.

Als furosemide moet worden gebruikt in geval van hart- of nierinsufficiëntie van de zwangere vrouw, is zorgvuldige controle van elektrolyten en hematocriet evenals van foetale groei vereist. Verdringing van bilirubine van albuminebinding en dus een verhoogd risico op nucleaire icterus bij hyperbilirubinemie wordt besproken voor furosemide.

Furosemide bereikt 100% van de serumspiegel van de moeder in het bloed van de navelstreng.

Tot nu toe zijn bij de mens geen misvormingen gerapporteerd die in verband zouden kunnen worden gebracht met blootstelling aan furosemide. De ervaring is echter beperkt om met zekerheid te kunnen

stellen dat er geen nadelig effect is voor het embryo/de foetus. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

In utero kan de urineproductie bij de foetus worden gestimuleerd. Urolithiasis is waargenomen na behandeling van premature zuigelingen met furosemide.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen, tenzij de voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus, waaronder persisterende ductus arteriosus Botalli (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding

Furosemide komt terecht in de moedermelk en kan de lactatie remmen. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven wanneer ze behandeld worden met furosemide (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn gegevens over het effect van furosemide op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar.

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

Er zijn gevallen van verminderde mentale alertheid en in zeldzame gevallen duizeligheid en wazig zien gemeld. Patiënten die hier last van hebben, mogen geen auto besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	Vaak:	Hemoconcentratie (in geval van overmatige diurese)
	Soms:	Trombocytopenie
	Zelden:	Eosinofilie, leukopenie
	Zeer zelden:	Hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose ¹
Immuunsysteemaandoeningen:	Soms:	Allergische huid- en slijmvliesreacties (zie huid- en onderhuidaandoeningen)
	Zelden:	Ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties zoals anafylactische shock ² (voor de behandeling zie rubriek 4.9)
	Niet bekend:	Verergering of activatie van systemische lupus erythematosus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Zeer vaak:	Elektrolytstoornissen (ook symptomatisch), dehydratie en hypovolemie (vooral bij oudere patiënten), verhoogd triglyceridengehalte van het bloed
	Vaak:	Hyponatriëmie ³ en hypochloremie (vooral in geval van beperkte inname van natriumchloride), hypokaliëmie ⁴ (vooral wanneer de toevoer van kalium gelijktijdig wordt gereduceerd en/of het extrarenale kaliumverlies toegenomen is, bijv. bij braken of chronische diarree), verhoging van de serum-cholesterolspiegels, hyperurikemie en jichtaanvallen

	Soms:	Verminderde glucosetolerantie en hyperglykemie. Dit kan tot een achteruitgang van de metabole status leiden bij patiënten met diabetes mellitus. Latente diabetes mellitus kan zich manifesteren (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend:	Hypocalciëmie ⁵ , hypomagnesiëmie ⁶ , metabole alkalose, pseudo-Barttersyndroom (in combinatie met misbruik en/of langdurige behandeling met furosemide)
Zenuwstelselaandoeningen:	Soms:	Hepatische encefalopathie in patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3)
	Zelden:	Paresthesie
	Niet bekend:	Duizeligheid, flauwvallen, bewustzijnsverlies (veroorzaakt door symptomatische hypotensie) en hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Soms:	Meestal omkeerbare gehoorstoornissen, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of hypoproteïnemie (bijv. bij het nefritisch syndroom) en/of in verband met een te snelle intraveneuze injectie, doofheid (soms blijvend)
	Zelden:	Tinnitus
Bloedvataandoeningen:	Zeer vaak:	Hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie (zeer vaak bij intraveneuze toediening, zie rubriek 4.4) ⁷
	Zelden:	Vasculitis
	Niet bekend:	Trombose (met name in oudere patiënten)
Maagdarmstelselaandoeningen:	Soms:	Misselijkheid
	Zelden:	Braken, diarree
	Zeer zelden	Acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen:	Zeer zelden:	Intrahepatische cholestase, verhoogde levertransaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Zelden:	Huiduitslag, pruritus, urticaria, bulleus exantheem, erythema multiforme, bulleus pemfigoïd, exfoliatieve dermatitis, purpura, lichtgevoeligheid
	Niet bekend:	Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Niet bekend:	Rabdomyolyse (in combinatie met ernstige hypokaliëmie)
Nier- en urinewegaandoeningen:	Zeer vaak:	Verhoogde serum creatininespiegel
	Vaak:	Verhoogde urineproductie
	Zeer zelden:	Interstitiële nefritis

	Niet bekend:	Toename natrium in de urine, toename chloride in de urine, verhoogde bloed ureumspiegels, symptomen van urinewegobstructie (bijv. bij prostaathyperplasie, hydronefrose, vernauwing van de urethra) tot aan urineretentie met secundaire complicaties toe (zie rubriek 4.4), nefrocalcinose/nefrolithiase bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4), nierfalen (zie rubriek 4.5)
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen:	Niet bekend:	Verhoogd risico op persisterende ductus arteriosus Botalli bij behandeling van premature zuigelingen met furosemide tijdens de eerste levensweken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Zelden:	Koorts

1. Typische tekenen van agranulocytose zijn koorts met koude rillingen, keelpijn, veranderingen van de slijmvliezen.
2. De eerste tekenen van shock zijn huidreacties zoals blozen of urticaria, agitatie, hoofdpijn, zweten, misselijkheid, cyanose.
3. Veel voorkomende symptomen van natriumtekort zijn apathie, systemma, verminderde eetlust, asthenie, slaperigheid, braken en verwardheid.
4. Hypokaliëmie uit zich in neuromusculaire (myasthenie, paresthesie, parese), intestinale (braken, constipatie, meteorisme), renale (polyurie, polydipsie) en cardiale (verstoorde pace setting en geleidingsstoornissen) symptomen. Ernstige kaliumverliezen kunnen leiden tot paralytische ileus of een verstoord bewustzijn, tot coma aan toe.
5. Hypocalciëmie kan in zeldzame gevallen tetanie veroorzaken.
6. Tetanie of hartritmestoornissen werden in zeldzame gevallen waargenomen als gevolg van hypomagnesiëmie.
7. Bij overmatige diurese kunnen klachten van de bloedsomloop tot circulatoire collaps optreden, vooral bij oudere patiënten en bij kinderen. Deze uit zich voornamelijk in hoofdpijn, duizeligheid, dysopie, xerostomie en dorst, hypotensie en orthostatische ontregeling.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Het klinische beeld bij een acute of chronische overdosering hangt hoofdzakelijk af van de mate en de gevolgen van verlies van elektrolyten en vocht. Overdosering kan leiden tot hypotensie, orthostatische ontregeling, verstoringen in de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloriëmie) of alkalose. Ernstig vochtverlies kan leiden tot duidelijke hypovolemie, dehydratie, circulatoire collaps en hemoconcentratie met trombotische diathese. Delirante toestanden kunnen optreden in verband met snel verlies van water en elektrolyten.

Een anafylactische shock is zeldzaam (symptomen: overmatig zweten, misselijkheid, cyanose, sterke daling van de bloeddruk, bewustzijnsdepressie tot coma enz.).

Behandeling

Bij overdosering of tekenen van hypovolemie (hypotensie, orthostatische ontregeling) moet onmiddellijk gestopt worden met de behandeling met furosemide.

Als de overdosering recent is, moeten primaire vergiftigingsmaatregelen (braken opwekken, maagspoeling) en maatregelen ter vermindering van de absorptie (medicinale houtskool) worden genomen.

In ernstige gevallen moeten de vitale functies worden gewaarborgd en moeten de vocht-, elektrolyten- en zuur-base-balans, de bloedglucose en de renaal uitgescheiden stoffen herhaaldelijk worden gecontroleerd, waarna eventueel corrigerende maatregelen moeten worden genomen.

Bij patiënten met een urinewegaandoening (bijv. patiënten met prostaathyperplasie) moet ervoor worden gezorgd dat de urinelozing niet wordt belemmerd, omdat plotselinge polyurie kan leiden tot urineretentie, gepaard gaande met uitzetting van de blaas.

Therapie bij hypovolemie: vervanging van vocht

Therapie bij hypokaliëmie: kaliumsubstitutie

Therapie bij circulatoire collaps: shockpositionering; zo nodig shocktherapie.

Noodmaatregelen in geval van anafylactische shock

Bij eerste tekenen (bijv. huidreacties zoals urticaria of blozen, agitatie, hoofdpijn, overmatig zweten, misselijkheid, cyanose):

- maak een veneuze toegang
- naast andere gebruikelijke noodmaatregelen, met hoofd en borst naar beneden plaatsen, luchtwegen vrijmaken, toedienen van zuurstof
- zo nodig verdere - eventueel ook intensive care - maatregelen nemen (onder meer toediening van epinefrine, vervanging van vocht, glucocorticoïden).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, hoog plafond diuretica, gewone sulfonamiden. ATC-code: CO3C A01

Werkingsmechanisme

Furosemide is een sterk, kort- en snelwerkend lisdiureticum. Het remt het co-transportstelsel (reabsorptie) van de elektrolyten $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ op het lumenale celmembraan van het stijgende been van de lis van Henle. De fractie uitgescheiden natrium kan stijgen tot 35% van de glomerulaire natriumfiltratie. De secundaire effecten van een verhoogde uitscheiding van natrium zijn: verhoogde excretie van urine en een toename van K^+ -secretie in de distale tubulus als gevolg van osmotisch gebonden water. Ook de uitscheiding van Ca^{2+} - en Mg^{2+} -ionen is verhoogd. Naast het verlies van bovengenoemde elektrolyten kan ook de uitscheiding van urinezuur verminderen en kan het zuur-base-evenwicht verschuiven naar een metabole alkalose. Furosemide remt het tubuloglomerulaire feedbackmechanisme in de macula densa, zodat de saluretische werking niet wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

Furosemide leidt tot dosisafhankelijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. In geval van hartfalen veroorzaakt furosemide een acute vermindering van de pre-load van het hart door vergroting van de capaciteit van de bloedvaten. Dit vroege vasculaire effect lijkt tot stand te komen door prostaglandines en veronderstelt een adequate nierfunctie met activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en een intacte synthese van prostaglandines.

Furosemide heeft een antihypertensieve werking als gevolg van een verhoogde uitscheiding van natriumchloride en een verminderde respons van vasculaire gladde spiercellen op vasoconstrictieve stimuli, en een verlaging van het bloedvolume.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Furosemide is een zwak carboxylzuur dat voornamelijk in gedissocieerde vorm in het maagdarmkanaal voorkomt. Furosemide wordt bij orale toediening snel maar onvolledig geabsorbeerd (60-70%) en het effect is binnen 4 uur grotendeels voorbij. De optimale plaats van absorptie is het bovenste deel van de twaalfvingerige darm bij een pH van 5,0.

Distributie en biotransformatie

Furosemide is gebonden aan plasma-albumine en er vindt weinig biotransformatie plaats. Ongeacht de wijze van toediening wordt 69-97% van de activiteit van een radioactief gelabelde dosis in de eerste 4 uur na toediening van het geneesmiddel uitgescheiden.

Eliminatie

Furosemide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden (80-90%); een klein deel van de dosis wordt via de galwegen uitgescheiden en 10-15% van de activiteit kan uit de feces worden teruggevonden.

Speciale populaties

Nier-/leverinsufficiëntie

Bij leveraandoeningen is er een verminderde uitscheiding via de galwegen. Tot 50% nierinsufficiëntie heeft weinig effect op de eliminatiesnelheid van furosemide, maar minder dan 20% restnierfunctie verhoogt de eliminatietijd.

Ouderen

De uitscheiding van furosemide wordt vertraagd bij ouderen met een zekere mate van nierinsufficiëntie.

Neonaten

Een langdurig diuretisch effect wordt waargenomen bij pasgeborenen, mogelijk als gevolg van een onrijpe tubulaire functie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute orale toxiciteit was laag in alle geteste diersoorten. Studies naar chronische toxiciteit bij de rat en de hond bracht nierveranderingen aan het licht (onder andere fibrineuze degeneratie en renale calcificatie).

In vitro en *in vivo* tests van de genetische toxicologie hebben geen klinisch relevante aanwijzingen opgeleverd voor een genotoxisch potentieel van furosemide.

Langlopende studies in muizen en ratten leverden geen relevante aanwijzingen op voor een tumorigene werking.

Bij studies inzake reproductietoxicologie trad na toediening van hoge doses bij foetussen van de rat een verminderd aantal gedifferentieerde glomeruli op, skeletafwijkingen van schouderbladen, humerus en ribben (veroorzaakt door hypokaliëmie), evenals hydronefrose bij foetussen van de muis en het konijn na toediening van hoge doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat (E1410)
maïszetmeel
gepregelatineerd zetmeel
natriumzetmeelglycolaat (Type A)
magnesiumstearaat (E470b)

water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Furosemide Xiromed 20 mg, tablet: 2 jaar

Furosemide Xiromed 40 mg, tablet: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Blisterverpakking: Furosemide Xiromed wordt geleverd in ondoorzichtige PVDC/PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 10 tabletten met een verpakkingsgrootte van 30, 90 of 100 tabletten.

Flesverpakking: Furosemide Xiromed 40 mg wordt ook geleverd in een HDPE-fles met een polypropyleen schroefdop in de volgende verpakkingsgrootten: 105, 110, 270, 500 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

Furosemide Xiromed 20 mg, tabletten: RVG 127540

Furosemide Xiromed 40 mg, tabletten: RVG 127541

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 15 december 2023