

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 10 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul bevat 250 mg furosemide per 25 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (10 mg/ml).

Hulpstof met bekend effect:

Eén ampul bevat 35,65 mg natrium per 25 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (10 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- oedeem door acuut congestief hartfalen, leverziekte, nierziekte
- longoedeem
- hypertensie, waarbij de bloeddruk licht of matig verhoogd is; bij ernstige hypertensie is een gecombineerde behandeling met andere bloeddrukverlagende middelen aan te bevelen
- acute hypercalciëmie
- geforceerde diurese (in combinatie met elektrolytoplossing).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

De laagst mogelijke dosering dient te worden toegediend die voldoende is om het gewenste effect te bereiken.

Furosemide dient alleen intraveneus te worden toegediend indien orale toediening niet mogelijk of niet effectief is (bijv. bij verminderde darmabsorptie) of wanneer een snel effect vereist is. Indien intraveneuze toediening wordt toegepast, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk over te schakelen op orale toediening. Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml is niet geïndiceerd voor intramusculaire toediening.

Over het algemeen wordt bij langdurige toediening de voorkeur gegeven aan een continu infuus met furosemide boven herhaalde bolusinjecties teneinde een optimaal resultaat te bereiken en schommelingen te onderdrukken. Hierbij wordt geadviseerd gebruik te maken van Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de indicatie en wordt individueel door een arts bepaald.

Dosering

Volwassenen

De maximale dagelijkse dosering voor volwassenen is 1500 mg.

Speciale dosisaanpassingen

Oedeem door acuut congestief hartfalen

De aanbevolen startdosering is 20 tot 40 mg gegeven als een intraveneuze bolusinjectie. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan dit, indien nodig, aangepast worden. Voor intraveneuze behandeling dient de dosering furosemide vastgesteld te worden door te starten met een continu intraveneuze infusie van 0,1 mg per minuut; hierna dient elk half uur de infusiesnelheid geleidelijk verhoogd te worden op geleide van de respons.

Oedeem door nierziekte

Het natriuretische effect van furosemide is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder de ernst van de nierziekte en de water- en elektrolytenbalans. Hierdoor kan het effect niet nauwkeurig geschat worden. Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de dosering voorzichtig getitreerd te worden zodat het vochtverlies geleidelijk is.

Voor intraveneuze behandeling dient de dosering furosemide vastgesteld te worden door te starten met een continue intraveneuze infusie van 0,1 mg per minuut; hierna dient elk half uur de infusiesnelheid geleidelijk verhoogd te worden op geleide van de respons.

Oedeem door acuut nierfalen

Voordat gestart wordt met doseren dienen hypovolemie, hypotensie en significante elektrolyten- en zuurbasestoornissen gecorrigeerd te worden. Het wordt in het algemeen aanbevolen om zo snel mogelijk over te stappen van intraveneuze toediening naar orale toediening.

De aanbevolen startdosering is 40 mg gegeven als intraveneuze injectie. Indien dit niet leidt tot verhoogde vochtuitscheiding, dient furosemide gegeven te worden als een continu intraveneus infuus met een infusiesnelheid van 50 tot 100 mg/uur.

Oedeem door leverziekte

Furosemide dient bij leverziekte alleen gebruikt te worden wanneer dit absoluut noodzakelijk is. Het wordt aanbevolen om zo snel mogelijk over te stappen van intraveneuze toediening naar orale toediening.

Furosemide wordt gebruikt om de behandeling met een aldosteronantagonist te ondersteunen in gevallen waar deze alleen niet voldoende werkt. Om complicaties, zoals orthostatische hypotensie, te vermijden dient de dosering voorzichtig getitreerd te worden zodat het vochtverlies geleidelijk is.

De intraveneuze enkelvoudige startdosering is 20 tot 40 mg.

Hypertensie

De aanbevolen startdosering is 20 tot 40 mg gegeven als een intraveneuze bolusinjectie. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan dit, indien nodig, aangepast worden.

Geforceerde diurese

Furosemide wordt intraveneus gegeven naast infusies van elektrolytenoplossingen. De dosering is afhankelijk van de respons van de patiënt. Voor en tijdens de behandeling dienen vocht- en elektrolytenverlies gecorrigeerd te worden. In geval van vergiftiging met zure of alkaline bestanddelen kan verdere alkalisatie of acidificatie toegepast worden om de urine te neutraliseren.

De aanbevolen startdosering is 20 tot 40 mg intraveneus gegeven.

Longoedeem en acute hypercalciëmie

Bij acute hypercalciëmie dient men vóór de toediening een mogelijke toestand van dehydratie te corrigeren. Vervolgens kan men 80-120 mg elke 1 à 2 uur in combinatie met nauwkeurige vervanging van vocht en ongewenst verloren elektrolyten toedienen.

Ouderen

Bij ouderen dient men met een lage dosis te beginnen en voorzichtig laag te doseren, omdat abrupte diurese kan leiden tot hypovolemie en dientengevolge tot symptomen van circulatoire insufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen dient men met een lage dosis te beginnen en voorzichtig laag te doseren, omdat abrupte diurese kan leiden tot hypovolemie en dientengevolge tot symptomen van circulatoire insufficiëntie.

Wijze van toediening

Intraveneuze injectie

Indien een snelle werking gewenst is: 20 mg om de dag; in ernstige gevallen 20 mg 1-2 maal per dag; bij acuut longoedeem 40 mg, zo nodig na 20 minuten te herhalen.

De i.v. injectie dient langzaam te geschieden met een maximale snelheid van 4 mg (0,4 ml)/min. Bij patiënten met een ernstig beschadigde nierfunctie (serumcreatinine >5 mg/dl) wordt aanbevolen om een infuussnelheid van 2,5 mg/min niet te overschrijden.

Intraveneuze infusie

Een testdosis van 40-80 mg Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml langzaam (2-5 min) intraveneus injecteren. Veroorzaakt deze geen versterkte diurese binnen 30 min, dan kan een infusie met Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml worden gegeven. De inhoud van een ampul (250 mg furosemide in 25 ml oplosmiddel) samen met 250 ml Ringer-oplossing of 500 ml NaCl 0,9% toedienen, met inachtneming van de voorgeschreven maximale toevoer van Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml per minuut.

De infusieduur bedraagt zo ongeveer een uur. Reageert de patiënt op deze dosis, dan begint de diurese reeds gedurende de infusie. Uit therapeutisch oogpunt dient een diurese-vermeerdering van minstens 40 tot 50 ml per uur te worden nagestreefd. Indien met deze dosis de diurese niet voldoende toeneemt, wordt een uur na het beëindigen van de eerste infusie een nieuwe infusie

toegediend met twee ampullen Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml, in een geschikte infusieoplossing, waarbij het totale volume dient te worden aangepast aan de hydratietoestand van de patiënt. De vloeistof kan worden toegediend met een Perfusor. De infusiesnelheid moet zo worden bepaald dat maximaal 4 mg furosemide per minuut wordt toegediend. Wordt ook met deze dosis geen voldoende diuresetoename verkregen, dan kan een

uur later een derde infusie met vier ampullen Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml worden toegediend. De maximale dosis is 1500 mg/dag.

4.3 Contra-indicaties

Furosemide Sandoz mag niet worden toegediend bij:

- patiënten die overgevoeligheid zijn voor furosemide of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Patiënten die allergisch zijn voor sulfonamiden (bijv. sulfonamide-antibiotica of sulfonylurea) zij kunnen kruisgevoeligheid voor furosemide vertonen
- patiënten met hypovolemie of dehydratie
- patiënten met anurie veroorzaakt door nierinsufficiëntie die ongevoelig zijn voor furosemide
- patiënten met ernstige hypokaliëmie
- patiënten met ernstige hyponatriëmie
- patiënten in precomateuze of comateuze toestanden geassocieerd met leverencefalopathie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regelmatige medische controle is vereist bij de behandeling met furosemide. Deze controle is in het bijzonder noodzakelijk in de volgende gevallen:

- bij patiënten met hypotensie
- bij patiënten die een specifiek risico hebben op een duidelijk bloeddrukverlies, bijv. patiënten met significante stenose van de kransaders of van de cerebrale bloedvaten
- bij patiënten met latente of manifeste diabetes mellitus
- bij patiënten met jicht
- bij patiënten met een hepato-renaal syndroom, d.w.z. functionele nierinsufficiëntie geassocieerd met ernstige leverziekte
- bij patiënten met hypoproteïnemie, bijv. geassocieerd met het nefrotisch syndroom. Het effect van furosemide kan afnemen en de kans op ototoxiciteit kan toenemen. Voorzichtige dosistitratie is vereist
- bij premature zuigelingen; er kunnen zich nefrocalcinose en nierstenen ontwikkelen. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden en ultrasonografie van de nieren dient plaats te vinden.

Furosemide mag alleen gebruikt worden bij patiënten met een duidelijke vermindering van de glomerulaire filtratie. Anders bestaat er een risico op overmatig vloeistof- en elektrolytenverlies.

Furosemide dient niet te worden gebruikt voor bolusinjecties. Furosemide dient enkel te worden toegediend door gebruik te maken van volume- of snelheid controlerende infusiepompen teneinde accidentele overdosering te voorkomen.

Regelmatige controle van serum natrium, kalium en creatinine wordt aanbevolen tijdens de behandeling met furosemide, vooral bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van elektrolytenstoornissen of in geval van significant vochtverlies (bijv. door braken, diarree of intens zweten). Ook bij toediening gedurende langere tijd, vooral van hoge doseringen, dienen de plasma-elektrolyten regelmatig te worden gecontroleerd, met name natrium, kalium, magnesium, calcium, chloride en bicarbonaat en verder glucose, urinezuur, ureum en creatinine. Hypovolemie, dehydratie, significante elektrolytenverstoringen en zuur-base-verstoringen dienen gecorrigeerd te worden en de behandeling dient zo nodig gestaakt te worden.

Hypokaliëmie

Vooraf bij patiënten met levercirrose, bij gelijktijdige behandeling met corticosteroiden, bij eenzijdige voeding en bij misbruik van laxemiddelen dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van hypokaliëmie. Het verdient aanbeveling om altijd, maar zeker bij de hogere doseringen en bij patiënten met een nierfunctiestoornis, de kaliumconcentratie in het plasma regelmatig te controleren en zo nodig een aanvullende kaliumtherapie te geven. Dit is in het bijzonder van belang bij een gelijktijdige behandeling met digoxine, omdat een kaliumtekort de verschijnselen van digitalisintoxicatie kan provoceren of verergeren. Bij langdurig gebruik van Furosemide Sandoz verdient het aanbeveling een kaliumrijk dieet voor te schrijven (aardappelen, bananen, tomaten, citrusvruchten, vruchtensappen, gedroogde vruchten, bloemkool en spinazie).

Koolhydraatstofwisseling

Furosemide Sandoz kan de koolhydraatstofwisseling ongunstig beïnvloeden, waardoor een bestaande koolhydraatintolerantie of diabetes mellitus kan verergeren. Regelmatige controle van het bloedglucosegehalte is wenselijk.

Nierfunctie

Sterke diurese bij een gestoorde nierfunctie kan een reversibele nierfunctievermindering veroorzaken. Een adequate vochttoediening is bij dergelijke patiënten noodzakelijk. De nierfunctie dient daarom regelmatig te worden gecontroleerd.

Urinaire outflow dient gewaarborgd te worden. Bij patiënten met een gedeeltelijke verstopping van de urineweg (bijvoorbeeld patiënten met hydronefrose, nefrolithiase, blaasstoornissen, prostaathyperplasie of ureterstrictuur) kan een verhoogde urineproductie klachten veroorzaken of verergeren. Deze patiënten dienen nauwkeurig in de gaten te worden gehouden, in het bijzonder gedurende de eerste fase van de behandeling.

Metabolisme

Een reeds bestaande metabole alkalose kan tijdens de behandeling met Furosemide Sandoz verergeren (bijv. bij gedecompenseerde levercirrose).

Tijdens de behandeling met Furosemide Sandoz kan het urinezuurgehalte van het plasma stijgen; dit leidt slechts bij uitzondering tot jichtverschijnselen. Ook het cholesterol- en triglyceridegehalte van het bloed kunnen tijdelijk verhoogd zijn. Bij voortzetting van de behandeling komen de waarden meestal binnen zes maanden terug op het normale niveau.

Hypercalciëmie

Bij acute hypercalciëmie zal de patiënt, als gevolg van braken en diurese, vaak gedehydrateerd zijn. Derhalve dient men vóór de toediening van Furosemide Sandoz de toestand van dehydratie te corrigeren.

Behandeling van hypercalciëmie met hoge doses furosemide zal resulteren in verlies van vocht en elektrolyten. Nauwkeurige vervanging van vocht en correctie van elektrolyten is noodzakelijk bij deze behandeling.

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 doses) ging niet gepaard 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.

Levothyroxine

Hoge doseringen furosemide kunnen de eiwitbinding van schildklierhormonen belemmeren (inhiberen), hetgeen in eerste instantie kan leiden tot een verhoogde spiegel van vrij schildklierhormoon, welke overgaat in een algemene verlaging van de totale schildklier-hormoonspiegel. De schildklierhormoonspiegels dienen gecontroleerd te worden.

Speciale voorzorgsmaatregel en/of dosisverlaging vereist

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.

Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 35,65 mg natrium per ampul, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of carbenoxolon, verhoogd alcoholgebruik en misbruik van laxeremiddelen kunnen hypokaliëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Bepaalde elektrolytenverstoringen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) kunnen de toxiciteit van bepaalde andere middelen verhogen (vooral digoxine en middelen die het QT-interval verlengen).

De effecten van antidiabetica en bloeddrukverhogende sympathicomimetica (bijv. adrenaline, noradrenaline) kunnen afnemen. De effecten van spierrelaxantia van het curare-type of theofylline kunnen versterkt worden.

De nefrotoxische en ototoxische werking van aminoglycoside-antibiotica kan bij gelijktijdig gebruik van furosemide worden versterkt. De optredende gehoorstoornissen kunnen irreversibel zijn. Gelijktijdige toediening dient derhalve beperkt te blijven tot vitale indicaties.

De schadelijke effecten van nefrotoxische geneesmiddelen op de nieren kunnen versterkt worden.

Bij gelijktijdig gebruik met cefalosporines van de eerste generatie en polymyxine-antibiotica kan nierbeschadiging optreden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A en furosemide wordt geassocieerd met een verhoogd risico op jicht gelijkkende artritis.

Patiënten met een verhoogd risico voor radiocontrastnefropathie die behandeld worden met furosemide, dienen intraveneuze hydratatie te ontvangen voordat ze radiocontrast ontvangen.

Probenecide, methotrexaat en andere middelen die, net als furosemide, via de niertubuli worden uitgescheiden, kunnen het effect van furosemide verminderen.

Furosemide kan de uitscheiding van lithiumionen afremmen, zodat bij gelijktijdige behandeling met lithiumzouten de kans bestaat op een lithiumintoxicatie, met inbegrip van verhoogd risico op cardiotoxiciteit en neurotoxische effecten van lithium. Regelmatige controle van de lithiumconcentratie in het plasma is noodzakelijk.

Furosemide kan de werking van orale bloedsuikerverlagende substanties en van pressoramines verzwakken, terwijl het de werking van theofylline en antihypertensiva kan versterken. Speciaal bij combinatie van furosemide met een ACE-remmer dient men bedacht te zijn op versterking van het antihypertensieve effect.

De bloeddrukverlagende werking van furosemide wordt tegengegaan door NSAID's (o.a. acetylsalicylzuur, indometacine). NSAID's kunnen acuut nierinsufficiëntie veroorzaken bij patiënten met dehydratie of hypovolemie. Furosemide kan derhalve de toxiciteit van salicylaten verhogen.

Het diuretische effect van furosemide neemt in aanwezigheid van fenytoïne af, vermoedelijk door een afgenomen absorptie uit de darm en een verminderde gevoeligheid van de niertubuli.

Patiënten die diuretica ontvangen, kunnen last hebben van ernstige hypotensie en verslechtering van de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie. Dit treedt vooral op wanneer ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten voor de eerste keer toegevoegd worden aan de behandeling of wanneer hogere doseringen gegeven worden. Er dient overwogen te worden om tijdelijk de toediening van furosemide te onderbreken of minstens de dosering furosemide te verlagen gedurende 3 dagen voordat gestart wordt met een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonist of een hogere dosis gegeven wordt.

Gelijktijdig gebruik met cisplatine kan leiden tot gehoorbeschadigingen en dient derhalve vermeden te worden. Ook de kans op nefrotoxiciteit neemt toe. Om die reden moet furosemide in een zo laag mogelijke dosering gegeven worden en dient voor een positieve vochtbalans te worden zorggedragen.

Indien binnen 24 uur na ingestie van chloralhydraat furosemide i.v. wordt toegediend, worden incidenteel waargenomen: zweten, rusteloosheid, misselijkheid, verhoogde bloeddruk, tachycardie en warmtegevoel. Gelijktijdig gebruik van furosemide en chloralhydraat wordt daarom niet aanbevolen.

Bij gelijktijdig gebruik met risperidon 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 de toediening (zie rubriek 4.4 betreffende de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig risperidon krijgen).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Furosemide dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit strikt noodzakelijk is en uitsluitend voor die pathologische oorzaken van oedeem die niet direct of indirect met de zwangerschap samenhangen.

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van furosemide tijdens de zwangerschap bij de mens wijst niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. De behandeling van zwangerschapsoedeem en -hypertensie met diuretica is over het algemeen niet wenselijk, omdat daardoor de fysiologische hypovolemie kan worden versterkt en de placentaire perfusie verlaagd.

Furosemide passeert de placenta en kan derhalve aanleiding geven tot een verhoogde diurese van de foetus. De hematocriet en elektrolyten van de moeder en de groei van de foetus dienen daarom gecontroleerd te worden tijdens de zwangerschap.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Furosemide kan potentieel de productie van moedermelk verminderen door een vermindering van het bloedvolume.

Furosemide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect furosemide op pasgeborenen/zuigelingen heeft.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met furosemide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke invloed van furosemide op de fertiliteit bij mensen. Furosemide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij ratten.

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

Het vermogen om deel te nemen aan het verkeer of machines te bedienen kan in incidentele gevallen nadelig worden beïnvloed door het gebruik van furosemide, vooral bij het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van genoemde bijwerkingen zijn afkomstig van literatuurdata die verwijzen naar studies waarbij furosemide is gebruikt, in alle doseringen en bij alle indicaties. Indien dezelfde bijwerkingen verschillende frequenties hebben, is gekozen voor de hoogste frequentie categorie.

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

<i>Vaak:</i>	hemoconcentratie
<i>Soms:</i>	trombocytopenie
<i>Zelden:</i>	leukopenie, eosinofilie

Zeer zelden: aplastische en hemolytische anemie, agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: afnemende glucozetolerantie¹⁾.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: elektrolytenverstoringen (inclusief symptomatisch) (zie rubriek 4.4), dehydratie en hypovolemie, vooral bij oudere patiënten

Vaak: hyponatriëmie²⁾, hypochloremie, hypokaliëmie³⁾, jichtaanvallen⁴⁾

Niet bekend: hypocalciëmie⁵⁾, hypomagnesiëmie⁵⁾, metabole alkalose⁶⁾ (zie rubriek 4.4), pseudo-Bartter-syndroom.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: leverencefalopathie bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie (zie rubriek 4.3)

Zelden: paresthesieën, hyperosmolair coma.

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: gehooraandoeningen⁷⁾ (zie rubriek 4.4), doofheid (soms onomkeerbaar)

Zelden: tinnitus⁷⁾ (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Niet bekend: bloeddruk verlaagd⁸⁾.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie

Zelden: vasculitis

Niet bekend: trombose.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid

Zelden: maagdarmlachten, zoals braken of diarree.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: cholestase, transaminasen verhoogd, acute pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, urticaria, rash, bulleuze dermatitis, erythema multiforme, pemfigoïd, exfoliatieve dermatitis), purpura, fotosensiviteit

Zelden: Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: gegeneraliseerde pustuleus exantheem acuut (AGEP), geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuloes (AGEP).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: tubulo-interstitiële nefritis

Niet bekend: acute urineretentie bij patiënten met een gedeeltelijke urinewegverstopping, nefrocalcinose/nefrolithiase⁹⁾ bij premature zuigelingen, nierfalen (zie rubriek 4.5).

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Niet bekend: verhoogde kans op het aanhouden van open ductus Botalli¹⁰⁾.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: koorts

Niet bekend: pijn op de toedieningsplaats, reactie op de toedieningsplaats.

Kunstmatige ademhaling is geïndiceerd, evenals de toediening van catecholamines (adrenaline, noradrenaline, isoprenaline), hoge doses corticoïden intraveneus toegediend en een continu intraveneus druppelinfuus.

Onderzoeken

Zeer vaak: bloedcreatinine verhoogd, bloedtriglyceriden verhoogd¹¹⁾

Vaak: bloedcholesterol verhoogd¹¹⁾, bloedurinezuur verhoogd⁴⁾, toename urinevolume¹²⁾

Soms: glucosetolerantie verlaagd¹⁾ (zie rubriek 4.4), bloedureum verhoogd.

- 1) Glucosetolerantie kan afnemen tijdens de behandeling met furosemide. Bij patiënten met diabetes mellitus kan dit leiden tot een achteruitgang van de metabolische toestand; latente diabetes mellitus kan manifest worden.
- 2) Hyponatriëmie kan optreden; dit kan zich uiten in kuitkrampen, gebrek aan eetlust, gevoel van zwakte, duizeligheid, slaperigheid, braken of verwardheid.
- 3) Hypokaliëmie manifesteert zich als neuromusculaire symptomen (spierzwakte, paralyse), intestinale symptomen (braken, constipatie, meteorisme), renale symptomen (polyurie) of cardiale symptomen. Ernstig kaliumverlies kan resulteren in paralytische ileus of verwardheid, wat kan resulteren in coma.
- 4) Serumurinezuurspiegels kunnen verhoogd zijn, waardoor aanvallen van jicht kunnen voorkomen.
- 5) Hypomagnesiëmie en hypocalciëmie resulteren zeer zelden in tetanie en hartritmestoornissen.
- 6) Metabole alkalose kan optreden. De kans hierop neemt toe bij hogere doseringen en wordt mede beïnvloed door de onderliggende stoornis (bijv. levercirrose, hartfalen), gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5) en voeding.
- 7) Deze aandoeningen zijn meestal van tijdelijke aard en treden vooral op bij patiënten met nierinsufficiëntie en hypoproteïnemie (bijv. bij nefrotisch syndroom).
- 8) Furosemide kan een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, wat tekenen en symptomen kan veroorzaken zoals verminderde concentratie en reacties, licht hoofd, gevoel van druk op het hoofd, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, gevoel van zwakte, verstoord gezichtsvermogen, droge mond en orthostatische intolerantie.
- 9) Bij premature zuigelingen kan furosemide precipiteren als nefrocalcinose/nierstenen.
- 10) Bij premature zuigelingen met "respiratory distress" syndroom geeft furosemide, indien toegediend in de eerste weken post-partus, een verhoogde kans op het aanhouden van een open ductus Botalli.
- 11) Serumspiegels van cholesterol en triglyceriden kunnen hoger worden tijdens een behandeling met furosemide.
- 12) Furosemide leidt tot een verhoogde excretie van natrium en chloride met als gevolg verhoogde uitscheiding van water en andere elektrolyten (voornamelijk kalium, magnesium en calcium).

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

Het toedienen van te hoge doses kan, ten gevolge van de zeer intense diurese, acute hypotensie, dehydratie en elektrolytentekort veroorzaken. Het klinische beeld bij acute en chronische overdosering is voornamelijk afhankelijk van de mate van elektrolyten- en vochtverlies en de gevolgen daarvan. De behandeling moet erin bestaan vloeistof en elektrolyten te substitueren in overeenstemming met de mate van de diurese (eventueel controleren van de koolhydraatstofwisseling).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lisdiuretica, ATC-code: C03CA01.

Furosemide is een antranylzuurderivaat met een diuretische werking, die wordt veroorzaakt door remming van de absorptie van natrium- en chloorionen in de opstijgende lis van Henle en mogelijk in de proximale en distale tubuli contorti.

Furosemide kan ook werkzaam zijn bij patiënten die niet meer reageren op thiazide- en verwante diuretica en bij patiënten met een sterk verminderde glomerulaire filtratie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid na orale toediening is gemiddeld 45%, en varieert van 30 tot 80%. De orale biologische beschikbaarheid is lager bij patiënten met decompensatio cordis, ascites of chronische nierinsufficiëntie en bij hogere doseringen. De maximale plasmaspiegels worden ca. 1 uur na toediening bereikt.

De uitscheiding van furosemide vindt normaal vrijwel geheel in onveranderde vorm door de nieren plaats met een eliminatiehalfwaardetijd van ½-1 uur.

Bij hogere doseringen vindt de uitscheiding voor ca. ⅔ plaats via de nieren en voor ca. ⅓ via de gal. De halfwaardetijd is ca. 2 uur bij patiënten met nierinsufficiëntie. Furosemide is voor 95 tot 99% gebonden aan serumewitten; de eiwitbinding neemt af bij nierinsufficiëntie en hypoalbuminemie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Furosemide veroorzaakt abortussen bij konijnen bij doseringen die ook maternale sterfte veroorzaakten. Ook veroorzaakte furosemide een verhoogde incidentie en ernst van hydronefrose bij nakomelingen van muizen en konijnen en skeletafwijkingen en vertraagde renale maturatie bij ratten die tijdens de organogenese waren blootgesteld. Een vertraagde sluiting van de ductus arteriosus werd waargenomen bij pasgeboren ratten waarvan de moeder 4 uur voorafgaand aan de keizersnede met furosemide was behandeld. Verder geeft preklinisch onderzoek geen extra informatie naast de informatie die uit klinisch onderzoek werd verkregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (E524)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Toediening van het concentraat middels de Perfusor dient onmiddellijk na vulling van de injectiespuit plaats te vinden. Het concentraat dient niet langer dan 12 uur te worden blootgesteld aan licht.

Chemisch/fysisch:

Houdbaarheidsonderzoek na reconstitutie heeft aangetoond dat de verkregen mengsels (met NaCl-oplossing), 24 uur bewaard beneden 25°C, kunnen worden gebruikt, mits bijmenging onder strikt aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Indien niet onder strikt aseptische omstandigheden is gemengd, kunnen de verkregen mengsels 24 uur in de koelkast (2-8°C) worden bewaard of 12 uur beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Infusievloeistof

Microbiologisch:

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na reconstitueren te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening.

Bovengenoemde mengsels dienen te worden bewaard in type I (Ph.Eur.) glazen flessen.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 doos bevat 5 of 25 bruine ampullen (glas type I) van 250 mg furosemide in 25 ml oplosmiddel.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intraveneuze infusie

De inhoud van een ampul (250 mg furosemide in 25 ml oplosmiddel) samen met 250 ml Ringer oplossing of 500 ml NaCl 0,9% toedienen, met inachtneming van de voorgeschreven maximale toevoer van Furosemide Sandoz 250 mg/25 ml per minuut.

Zie ook rubriek 4.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 25841

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2001

Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024