

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furosemide 20 mg tabletten, tabletten

Furosemide 40 mg tabletten, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 20 mg Furosemide

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 52,5 mg lactose-monohydraat

Elk tablet bevat 40 mg Furosemide

Hulpstof(fen) met bekend effect: 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 begindosering 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 in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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 gehalten creatinine en urea in het serum stijgen meestal tijdens de behandeling.

De uitstroom van urine moet worden gegarandeerd. Bij patiënten met gedeeltelijke obstructie van de uitstroom van urine (bijvoorbeeld bij patiënten met stoornissen in het legen van de blaas, prostaathyperplasie of vernauwing van de urethra) kan een verhoogde urineproductie deze aandoeningen veroorzaken of verergeren. Deze patiënten moeten dus zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral tijdens de beginfase van 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/alcoholische cirrose lopen in het bijzonder risico op hypomagnesiëmie (evenals hypokaliëmie). Tijdens langdurige therapie (vooral bij hoge doses) wordt aanbevolen om de elektrolyten en vooral de kalium, magnesium, calcium, chloride, bicarbonaat en urinezuur en vochtbalans zorgvuldig en regelmatig te controleren. Regelmatig testen van creatinine en ureum in het bloed is ook noodzakelijk. Het koolhydraatmetabolisme moet ook onder controle worden gehouden

Bijzonder nauwgezette controle is vereist bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van verstoringen in de elektrolytenbalans of zelfs in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijv. door braken, diarree of overvloedig zweten). Hypovolemie of uitdroging, evenals elke significante verstoring van elektrolyten en zuur-base-evenwicht, moeten worden hersteld. Dit kan een tijdelijke stopzetting van de behandeling met furosemide vereisen.

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 - Contra-indicaties).

Er is een mogelijkheid van verergering of activering van systemische lupus erythematosus

Belangrijke informatie betreffende de ingrediënten van dit geneesmiddel

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

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

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).

Voedsel

De invloed van voedsel op de absorptie van furosemide lijkt af te hangen van de farmaceutische vorm. Echter, het wordt aanbevolen om de oraal toegediende farmaceutische vormen van Furosemide op een lege maag in te nemen.

Niet-ondersteunde combinaties

Na intraveneuze toediening van furosemide en binnen 24 uur na inname van chloraalhydraat kunnen sporadisch de volgende symptomen optreden: een branderig gevoel, zweten, rusteloosheid, misselijkheid, een verhoging van de bloeddruk en tachycardie. Gelijktijdig gebruik van furosemide en chloraalhydraat wordt niet aanbevolen.

Voorzorgsmaatregelen tijdens gebruik

Bij patiënten die diuretica krijgen, kunnen ernstige hypotensie en verslechtering van de nierfunctie optreden, waaronder gevallen van nierfalen. Met name wanneer voor het eerst een ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist wordt toegediend, of wanneer de dosis voor de eerste keer wordt verhoogd. Daarom moet worden overwogen om de toediening van furosemide tijdelijk te staken of ten minste de dosis te verlagen gedurende 3 dagen voordat de behandeling met een ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist wordt gestart of de dosis te verhogen.

Levothyroxine

Hoge doses furosemide kunnen de binding van schildklierhormonen aan dragereiwitten remmen en daarom aanvankelijke leiden tot een voorbijgaande toename van vrije schildklierhormonen, gevolgd door een afname van de totale schildklierhormoonspiegels. De schildklierhormoonspiegels moeten worden gecontroleerd bij gebruik van hoge doses furosemide.

NSAID's: Gelijktijdige toediening met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen kan de werking van furosemide verminderen. Bij patiënten met

dehydratie of hypovolemie kunnen niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen acute nierbeschadiging veroorzaken (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).

Bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van contrastgeïnduceerde

nefropathie kan toediening van furosemide het risico op contrastgeïnduceerde nefropathie verder verhogen.

Renineremmers: aliskiren reduceert de plasmaconcentraties van furosemide oraal toegediend. Een verminderd effect van furosemide kan worden waargenomen bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide worden behandeld, en het wordt aanbevolen om te controleren op verminderd diuretisch effect en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

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. Gelijktijdige toediening van ciclosporine A en furosemide wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op jicht, dat secundair is aan hyperurikemie veroorzaakt door furosemide en deficiëntie van renale uitscheiding van uraten uit ciclosporine

Spierverslappers: groter hypotensief effect met baclofen of tizanidine. Furosemide concurreert met de werking van spierverslappers van het curare-type en versterkt de werking van succinylcholine.

Oestrogenen: diuretisch effect geantagoneerd.

Progestogenen (drospiridon): groter risico op hyperkaliëmie

Prostaglandines: groter hypotensief effect met alprostadil

Theofylline: groter farmacologisch effect

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

Alcohol en barbituraten: Het risico op het veroorzaken van orthostatische hypotensie neemt toe bij toediening van alcohol en barbituraten

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

Sympathicomimetica: verhoogd risico op hypokaliëmie met hoge doses beta2-sympathicomimetica. De werking van sympathicomimetica die de bloeddruk verhogen (bijv. adrenaline, noradrenaline) kan worden verminderd.

Misbruik van laxemiddelen - verhoogt het risico op kaliumverlies

Probenecide en anti-metabolieten: 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

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) duiden niet op misvormings- of foeto-/neonatale toxiciteit van furosemide. Furosemide passeert de placenta en bereikt 100% van de maternale serumconcentratie in navelstrengbloed. In utero kan de urineproductie bij de foetus worden gestimuleerd. Urolithiasis is waargenomen na behandeling van premature baby's met furosemide. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Furosemide mag alleen worden gebruikt als de pathologische oorzaken van oedeem niet direct of indirect verband houden met de zwangerschap. Behandeling van oedeem en hypertensie veroorzaakt door zwangerschap met diuretica is in het algemeen niet aan te raden, omdat de placentaperfusie kan worden verlaagd. Als het gebruik van furosemide essentieel is voor de behandeling van hart- of nierinsufficiëntie tijdens de zwangerschap, is zorgvuldige controle van elektrolyten, hematocriet en foetale groei essentieel.

Borstvoeding

Furosemide/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen de lactatie remmen. Het effect van furosemide op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend. Tijdens de behandeling met furosemide dient de borstvoeding te worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van furosemide op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

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

Sommige bijwerkingen (bijv. ongewenst ernstige daling van de bloeddruk) kunnen het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (bijv. bij het bedienen van machines of een auto). Dit is met name van belang aan het begin van de behandeling of bij het overschakelen op een ander medicijn of in combinatie met alcoholgebruik.

4.8. Bijwerkingen

De frequenties zijn afgeleid van gegevens uit de literatuur die verwijzen naar studies.

In het geval dat de frequentiecategorie voor dezelfde bijwerking verschillend was, werd de hoogste frequentiecategorie gekozen.

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

<i>Zeer vaak : > 1/10</i>	<i>Vaak: > 1/100, < 1/10</i>
<i>Soms: > 1/1000, < 1/100</i>	<i>Zelden: > 1/10.000, < 1/1000</i>

***Zeer zelden (<1/10.000), <met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald***

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: hemoconcentratie

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.

Aandoeningen van het immuunsysteem

Zelden: ernstige anafylactische of anafylactische reacties (bijv. bij shock).

Niet bekend: exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus.

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, in zeldzame gevallen resulterend in 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 syrigmus (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 gelaandoeningen

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

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

Vasculaire aandoening

Zeer vaak: hypotensie inclusief orthostatische hypotensie

Zelden: vasculitis

Niet bekend: trombose

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 gegeneraliseerde 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: koorts, onwel zijn.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen zoals misselijkheid of maagdarmklachten (braken of diarree) en constipatie kunnen voorkomen, maar zijn gewoonlijk niet ernstig

genoeg om de behandeling te doen stopzetten.

Zelden: diarree, braken

Zeer Zelden: Acute pancreatitis.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: toename van het urinevolume

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 vernauwing 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.

Aangeboren en familiale/genetische aandoeningen

Zelden: Als furosemide in de eerste levensweken wordt toegediend aan premature pasgeborenen, is het risico op een open ductus arteriosus verhoogd.

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 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 bij acute of chronische overdosering hangt in eerste instantie af van de grootte en de gevolgen van elektrolyt- en vochtverlies, bijv. hypovolemie, dehydratie, hemoconcentratie, hartritmestoornissen (inclusief atrioventriculaire blokkade en ventrikelfibrilleren). De symptomen van deze

aandoeningen hebben betrekking op ernstige hypotensie (evoluerend naar shock), acuut nierbeschadiging, trombose, deliriumtoestanden, losse 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

- Werkingsmechanisme

Furosemide is een lisdiureticum dat reversibel bindt aan het Na/K/2Cl co-transportmechanisme van de dikke opstijgende tak van de lis van Henle en mogelijk ook in de proximale en gekronkelde tubuli, waardoor de actieve reabsorptie van deze ionen wordt geremd.

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

Na orale toediening begint het effect na ongeveer een half uur en houdt het ongeveer 4 tot 6 uur aan, of 6 tot 8 uur bij oedeempatiënten. Door de dosis te verhogen tot maximaal 120 mg per dag, kan een sterker diuretisch effect worden bereikt dan bij de gebruikelijke therapeutische doses, vooral als de dosis over de dag wordt verdeeld.

Het risico op het ontwikkelen van farmacologische bijwerkingen neemt echter ook toe bij hogere doses.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Furosemide wordt snel opgenomen uit het maagdarmkanaal. De tijd voor het bereiken van de maximale concentratie na toediening (t_{max}) van de 40 mg tabletten bedraagt 1-1,5 uur. Absorptie van het medicijn vertoont grote inter- en intra-individuele variabiliteit.

Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de biologische beschikbaarheid van furosemide ongeveer 50%-70% voor tabletten. De biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel bij patiënten wordt bepaald door verschillende factoren, waaronder bijkomende ziekten, en kan worden teruggebracht tot minder dan 30% (bijv. bij nefrotisch syndroom).

In hoeverre de opname van furosemide wordt beïnvloed door voedselinname lijkt af te hangen van de farmaceutische vorm.

Distributie:

Het verdelingsvolume van furosemide is 0,1-0,2 l/kg lichaamsgewicht.

Furosemide bindt voor meer dan 95% aan plasma-eiwitten en voornamelijk aan albumine.

Eliminatie:

Furosemide wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden, via de proximale tubulus. Na intraveneuze toediening van furosemide wordt 60%-70% van de dosis uitgescheiden als moederverbinding. De glucuronidemetabooliet van furosemide die in de urine wordt gedetecteerd, bedraagt ongeveer 10%-20%. De resterende dosis wordt met de feces uitgescheiden, eventueel na galafscheiding.

De uiteindelijke halfwaardetijd van furosemide na intraveneuze toediening is ongeveer 1-1,5 uur.

Furosemide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Furosemide passeert de placentabarrière en wordt langzaam overgebracht naar de foetus. Bij de foetus of bij de pasgeborene wordt het in dezelfde concentraties aangetroffen als bij de moeder.

•Nierziekte

Bij nierfalen wordt de eliminatie van furosemide verminderd en wordt de halfwaardetijd verlengd. De uiteindelijke halfwaardetijd bij patiënten met ernstig nierfalen is maximaal 24 uur.

Bij nefrotisch syndroom leiden verlaagde plasma-eiwitconcentraties tot verhoogde concentraties van niet-bindende (vrije) furosemide.

Aan de andere kant neemt de activiteit van furosemide bij deze patiënten af als gevolg van binding aan intra-tube albumine en verminderde tubulaire excretie.

Furosemide wordt slecht verwijderd door hemodialyse, peritoneale raffinage en

CAPD.

• **Leverinsufficiëntie**

Bij leverinsufficiëntie neemt de halfwaardetijd van furosemide toe met 30% - 90%, voornamelijk als gevolg van het grotere distributievolume.

Bovendien is er bij deze groep patiënten een grote variabiliteit in alle farmacokinetische parameters.

• **Congestief hartfalen, ernstige hypertensie, ouderen**

De eliminatie van furosemide is verminderd als gevolg van een verminderde nierfunctie bij patiënten met congestief hartfalen, ernstige hypertensie of bij ouderen.

• **Premature en volwaardige zwangerschapsgedeborenen**

De eliminatie van furosemide kan worden verminderd, afhankelijk van de rijping van de nieren. Het metabolisme van het medicijn wordt ook verminderd in het geval dat de glucuronidatiecapaciteit van de foetus wordt verminderd. Bij zuigelingen is de uiteindelijke halfwaardetijd minder dan 12 uur op de leeftijd van meer dan 33 weken na de conceptie. Bij zuigelingen van 2 maanden en ouder is de uiteindelijke klaring hetzelfde als die van volwassenen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute orale toxiciteit was laag bij alle geteste soorten. Chronische toxiciteitsstudies 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

Brillpharma (Ireland) Limited
Inniscarra, Main Street,
Rathcoole, Co. Dublin
Ierland

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/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2006

Datum van laatste verlenging: 4 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4-5.3: 12 december 2024