

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Furosemide Accord 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 1 ml oplossing bevat 10 mg furosemide.  
Elke ampul van 2 ml bevat 20 mg furosemide (20 mg/2 ml).  
Elke ampul van 4 ml bevat 40 mg furosemide (40mg/4ml).  
Elke ampul van 5 ml bevat 50 mg furosemide (50mg/5ml).  
Elke injectieflacon van 25 ml bevat 250 mg furosemide (250 mg/25 ml).

Hulpstoffen:

Elke 2 ml steriele oplossing bevat ongeveer 7 mg natrium.  
Elke 4 ml steriele oplossing bevat ongeveer 15 mg natrium.  
Elke 5 ml steriele oplossing bevat ongeveer 19 mg natrium.  
Elke 25 ml steriele oplossing bevat ongeveer 93 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere, kleurloze of vrijwel kleurloze oplossing (pH: 8,0-9,3).

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Wanneer onmiddellijke diurese is vereist. Gebruik bij noodsituaties of wanneer orale toediening niet mogelijk is. Indicaties zijn:

- *Oedeem en/of ascites veroorzaakt door een hart- of leveraandoening*
- *Oedeem veroorzaakt door een nieraandoening (in geval van nefrotisch syndroom is de behandeling van de onderliggende aandoening van essentieel belang)*
- *Longoedeem (b.v. in geval van acuut hartfalen)*
- *Hypertensieve crisis (naast andere therapeutische maatregelen)*

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Toedieningroute: intraveneus of (in uitzonderlijke gevallen) intramusculair

Algemeen:

De parenterale toediening van furosemide is geïndiceerd in die gevallen waarbij orale toediening niet mogelijk of niet doeltreffend is (bv. in geval van gereduceerde intestinale absorptie), of wanneer een snel effect vereist is. Voor een optimale doeltreffendheid en om tegenregulatie te onderdrukken, wordt meestal de voorkeur gegeven aan een continu infuus met furosemide in plaats van herhaalde bolusinjecties.

Er moet rekening worden gehouden met de huidige klinische richtlijnen, indien beschikbaar.

Wanneer een continue infusie van furosemide niet mogelijk is tijdens de follow up behandeling na een of meerdere acute bolusdoses, wordt de voorkeur gegeven aan een follow-upschema met lage doses die met korte tussenperiodes (ongeveer 4 uur) worden gegeven boven een schema met hogere bolusdoses met langere tussenperiodes.

De behandeling moet individueel worden aangepast op basis van de respons van de patiënt om de maximale therapeutische respons te bereiken en de minimale dosis te bepalen om die respons te onderhouden.

De intraveneuze toediening van furosemide als injectie of als infuus moet langzaam gebeuren. De snelheid van 4 mg per minuut mag niet worden overschreden en het middel mag nooit in combinatie met andere geneesmiddelen in dezelfde injectiespuit worden gegeven.

Algemeen gesteld: furosemide moet intraveneus worden gegeven. Intramusculaire toediening moet tot uitzonderlijke gevallen worden beperkt, wanneer noch een orale toediening noch een intraveneuze injectie mogelijk is. Het is belangrijk te weten dat een intramusculaire injectie niet geschikt is voor de behandeling van acute aandoeningen zoals longoedeem.

Volwassenen:

Als er geen medische redenen zijn om een verlaagde dosis te geven (zie hieronder) is de aanbevolen aanvangsdosis voor volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar, 20 mg tot 40 mg furosemide (1 of 2 ampullen) door intraveneuze (of in uitzonderlijke gevallen intramusculaire) toediening. De maximale dosis varieert op basis van individuele respons.

Als hogere doses vereist zijn, moeten die worden toegediend met stapsgewijze verhogingen van 20 mg en niet vaker dan om de twee uur.

Bij volwassenen bedraagt de aanbevolen maximale dagelijkse dosis voor furosemide 1500 mg.

Als furosemide wordt toegediend als infuus, kan het onverdund worden toegediend via een infusiepomp met constante snelheid, of kan de oplossing verder worden verdund met een compatibele vloeistof zoals natriumchloride voor injectie B.P. of Ringers oplossing voor injectie. In beide gevallen mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 4 mg/minuut.

De parenterale toediening van furosemide is geïndiceerd in die gevallen waarbij orale toediening niet mogelijk of niet doeltreffend is (bv. in geval van gereduceerde intestinale absorptie), of wanneer een snel effect vereist is. In gevallen waarin de parenterale toediening wordt gebruikt, wordt aangeraden om zo snel mogelijk over te schakelen op orale toediening.

Kinderen en adolescenten (tot 18 jaar):

De ervaring bij kinderen en adolescenten is beperkt. De intraveneuze toediening van furosemide bij kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar wordt alleen in uitzonderlijke gevallen aanbevolen.

De dosering wordt aangepast aan het lichaamsgewicht en de aanbevolen dosis varieert van 0,5 tot 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot een maximale dagelijkse dosis van 20 mg.

Er moet zo snel mogelijk worden overgeschakeld op orale therapie.

Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (serum creatinine > 5 mg/dl) verdient het aanbeveling een infusiesnelheid van 2,5 mg furosemide per minuut niet te overschrijden.

Ouderen:

De aanbevolen aanvangsdosis is 20 mg/dag, die zo nodig geleidelijk moet worden verhoogd tot de vereiste respons wordt bereikt.

Speciale dosisaanbevelingen:

Voor volwassenen is de dosis gebaseerd op de volgende aandoeningen:

- Oedeem als gevolg van chronisch en acuut congestief hartfalen

De aanbevolen startdosering is 20 tot 40 mg per dag. Deze dosis kan indien nodig aan de respons van de patiënt worden aangepast. De dosis moet in 2 of 3 afzonderlijke doses per dag worden gegeven bij chronisch congestief hartfalen en als bolus bij acuut congestief hartfalen.

- Oedeem als gevolg van een nieraandoening

De aanbevolen startdosering is 20 tot 40 mg per dag. Deze dosis kan indien nodig aan de respons van de patiënt worden aangepast. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend als een enkelvoudige dosis of door meerdere doses over de dag te verdelen.

Als dit niet tot een optimale verhoging van de vochtuitscheiding leidt, moet furosemide via een continu intraveneus infuus worden toegediend met een aanvangssnelheid van 50 mg tot 100 mg per uur.

Alvorens furosemide toe te dienen moeten hypovolemie, hypotensie en verstoringen in de zuur-base balans en elektrolythuishouding worden gecorrigeerd.

Bij dialyse patiënten varieert de gebruikelijke onderhoudsdosis van 250 mg tot 1500 mg per dag.

Bij patiënten met een nefrotisch syndroom moet de dosering met de nodige voorzichtigheid worden bepaald, vanwege het risico op een hogere incidentie van bijwerkingen.

- Oedeem als gevolg van een leveraandoening

Wanneer een intraveneuze behandeling absoluut noodzakelijk is, dient de aanvangsdosis tussen de 20 mg tot 40 mg te zijn. De dosis kan zo nodig aan de respons worden aangepast. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend als een enkelvoudige dosis of in meerdere doses.

Furosemide kan gebruikt worden in combinatie met aldosteron-antagonisten in het geval dat deze geneesmiddelen als monotherapie niet voldoende zijn. Om complicaties te vermijden - zoals orthostatische intolerantie of verstoorde zuur-base balans of elektrolytenhuishouding of hepatische encefalopathie - moet de dosis zorgvuldig worden aangepast om zo een geleidelijk vochtverlies te bereiken. Deze dosis kan bij volwassenen leiden tot een gewichtsverlies van ongeveer 0,5 kg per dag.

In gevallen van ascites met oedeem, mag het gewichtsverlies van versterkte diurese niet groter zijn dan 1 kg/dag.

- Longoedeem (bij acuut hartfalen)

De aanvangsdosis bedraagt 40 mg furosemide via intraveneuze toediening. Wanneer de toestand van de patiënt dit noodzakelijk maakt, wordt na 30 – 60 minuten nog een injectie met 20 tot 40 mg furosemide gegeven.

Furosemide dient te worden toegediend ter aanvulling op andere therapeutische maatregelen.

- Hypertensieve crisis (naast andere therapeutische maatregelen)

De aanbevolen aanvangsdosis bij hypertensieve crisis is 20-40 mg toegediend als bolus via intraveneuze injectie. Deze dosis kan indien nodig aan de respons van de patiënt worden aangepast.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten met anurie of nierfalen met oligo-anurie die niet reageren op furosemide
- Nierfalen als gevolg van vergiftiging door nefrotoxische of hepatotoxische middelen
- Nierfalen vanwege een hepatische coma
- Patiënten met ernstige hypokaliëmie of ernstige hyponatriëmie
- Patiënten met hypovolemie (met of zonder hypotensie) of dehydratatie
- patiënten in precomateuze en comateuze toestanden geassocieerd met lever encefalopatie
- Patiënten die overgevoelig zijn voor sulfonamiden (bv. sulfonylurea of antibiotica van de sulfonamidegroep) kunnen kruisovergevoeligheid voor furosemide vertonen
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een zorgvuldige monitoring is vereist in geval van:

- Patiënten met partiële obstructie van de urinewegen (bv. patiënten met hypertrofie van de prostaat, hydronefrose of urethrostenose). De urinelozing moet gegarandeerd blijven
- Patiënten met hypotensie of een verhoogd risico op een scherpe daling van de bloeddruk (patiënten met coronaire arteriële stenose of cerebrale arteriële stenose)
- Patiënten met manifeste of latente diabetes mellitus of een variatie op glykemie (de bloedsuikerspiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd)
- Patiënten met jicht en hyperurikemie (de serumurinezuurspiegels moeten regelmatig gecontroleerd worden)
- Patiënten met een leveraandoening of hepatorenaal syndroom (verstoorde nierfunctie als gevolg van een ernstige leveraandoening)
- Hypoproteïnemie (als gevolg van nefrotisch syndroom kan het effect van furosemide gereduceerd worden en de ototoxiciteit toenemen)
- De gelijktijdige toediening van lithiumzouten (lithiumspiegels moeten gecontroleerd worden, zie rubriek 4.5)
- Acute porfyrie (het gebruik van diuretica wordt als onveilig beschouwd bij acute porfyrie en de benodigde voorzichtigheid is geboden)
- In gevallen van ascites met oedeem, mag het gewichtsverlies van versterkte diurese niet groter zijn dan 1 kg/dag
- Te sterke diurese kan orthostatische hypotensie geven of episodes van acute hypotensie veroorzaken
- NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en andere diuretica antagoneren. Het gebruik van NSAID's samen met diuretica kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen
- Waar daar de indicatie voor bestaat, moeten maatregelen worden getroffen om hypotensie of hypovolemie te corrigeren alvorens de therapie in te stellen

Voorzichtige dosistitratie is vereist:

- Bij wijzigingen in elektrolytconcentraties (bv. hypokaliëmie, hyponatriëmie) Kaliumsupplementen en/of dieetmaatregelen kunnen nodig zijn om hypokaliëmie onder controle te brengen of te voorkomen
- Wijzigingen in de vochtbalans, dehydratatie, bloedvolumereductie met circulatoire collaps en mogelijk trombose en embolie, vooral bij ouderen, bij overmatig gebruik
- Ototoxiciteit (indien sneller dan 4 mg/ml) - andere ototoxische geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend, kunnen dit risico verhogen (zie rubriek 4.5.)
- Toediening van hoge doseringen
- Toediening bij een progressieve en ernstige nieraandoening

- Toediening met sorbitol. Gelijktijdige toediening van beide middelen kan tot sterke dehydratatie leiden (sorbitol kan bijkomend vochtverlies geven omdat het diarree veroorzaakt)
- Toediening bij lupus erythematoses
- Medicatie die het QT-interval verlengt

Symptomatische hypotensie die leidt tot duizeligheid, flauwvallen of bewustzijnsverlies kan voorkomen bij patiënten die met furosemide worden behandeld, met name bij ouderen, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die hypotensie kunnen veroorzaken en patiënten met andere medische aandoeningen die een risico op hypotensie met zich meebrengen.

Bij premature baby's (de mogelijke ontwikkeling van nefrocalcinose/ nefrolithiase; de nierfunctie moet worden gecontroleerd en er moet een echo van de nieren worden genomen). Bij premature baby's met 'respiratory distress syndrome' kan een diuretische behandeling met furosemide tijdens de eerste levensweken het risico van persisterende ductus arteriosus Botalli verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor electrolytentekort.

Een regelmatige controle van natrium en kalium en creatinine in serum is vereist tijdens de behandeling met furosemide. Een zorgvuldige controle is vereist bij patiënten met een groot risico om een verstoorde elektrolythuishouding te ontwikkelen of bij gevallen met een significant bijkomend vochtverlies (als gevolg van bv. braken of diarree).

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.

Bij patiënten met een hoog risico voor contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie is het niet aan te bevelen om furosemide preventief te gebruiken tegen contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie.

### **Gelijktijdig gebruik met risperidon**

In placebogecontroleerde studies met risperidon in deze populatie 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 voor wordt beslist 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 'Contra-indicaties').

Gevoeligheid voor licht: Er zijn gevallen van lichtgevoeligheid gerapporteerd. Als er tijdens de behandeling een lichtgevoelighedsreactie optreedt, wordt aanbevolen om de behandeling met furosemide te stoppen. Als een volgende toediening toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

#### Furosemide Accord 10 mg/ml Oplossing voor injectie (2 ml, 4 ml en 5 ml)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, en is dus in feite 'natriumvrij'.

#### Furosemide 10 mg/ml oplossing voor injectie (25 ml)

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 93 mg natrium per injectieflacon. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Combinaties die niet aangeraden worden

##### *Lithium:*

De lithiumexcretiespiegels kunnen door furosemide verminderd zijn, wat leidt tot verhoogde cardiotoxische effecten en lithiumtoxiciteit. Deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als deze combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, moeten de lithiumpiegels zorgvuldig gemonitord worden en moet zo nodig de lithiumdosering worden aangepast.

##### Risperidon:

Voorzichtigheid is geboden en de risico's en de voordelen van die combinatie of van een gelijktijdige behandeling met furosemide of andere krachtige diuretica moeten worden overwogen voor wordt beslist die geneesmiddelen te gebruiken. Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' wat betreft de verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie die gelijktijdig risperidon krijgen.

#### Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden bij gebruik

Ototoxische geneesmiddelen (aminoglycosiden, cisplatine):

Furosemide kan de ototoxische effecten van bepaalde geneesmiddelen versterken, zoals bijvoorbeeld cisplatine en aminoglycoside antibiotica als kanamycine, gentamycine, en tobramycine, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien dit kan leiden tot irreversibele schade, mogen deze geneesmiddelen alleen samen met furosemide gebruikt worden als er zeer dringende medische redenen voor zijn.

##### Chloralhydraat:

In geïsoleerde gevallen kan de intraveneuze toediening van furosemide binnen 24 uur voorafgaand aan de toediening van chloralhydraat leiden tot flush, hyperhidrose, angst, misselijkheid, een verhoging van de bloeddruk en tachycardie. Daarom wordt het niet aanbevolen om furosemide gelijktijdig met chloralhydraat te gebruiken.

##### Carbamazepine en aminoglutethimide:

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

##### Andere anti-hypertensiva:

Het effect van andere antihypertensiva (diuretica en andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen) kunnen mogelijk bij gelijktijdig gebruik van furosemide versterkt worden.

##### Angiotensineconversie-enzymremmers en angiotensine –II-antagonisten (ACE en ARA):

De effecten van andere antihypertensiva kunnen versterkt worden bij gelijktijdige toediening met furosemide. Sterke bloeddrukdaling met shock in extreme gevallen en verslechtering van de nierfunctie (acute nierinsufficiëntie in geïsoleerde gevallen) is waargenomen bij de eerste gelijktijdige toediening met een ACE-remmer of wanneer voor

het eerst een hoge dosis van een ACE-remmer toegedient wordt (eerste dosis hypotensie). Indien mogelijk dient de furosemidetherapie tijdelijk voor drie dagen stopgezet te worden (of ten minste de dosis te worden verlaagd) voordat een therapie met een ACE-remmer of angiotensine II antagonist wordt gestart. Dit geldt ook wanneer de dosis van de ACE-remmer of angiotensine II antagonist wordt verhoogd.

Patiënten die diuretica gebruiken kunnen een heftige hypotensie en een verslechtering van de nierfunctie krijgen. Nierbeschadiging kan ook ontstaan bij de eerste gelijktijdige toediening, of bij de eerste toediening van hoge dosis van ACE of van een antagonist van de angiotensine II receptor.

**Thiaziden:**

Een synergetisch effect van diurese doet zich voor als resultaat van de interactie tussen furosemide en thiaziden.

**Antidiabetica:**

Het is mogelijk dat er een verminderde glucosetolerantie optreedt, aangezien furosemide het effect van antidiabetica kan verminderen.

**Metformine:**

De bloedspiegels van metformine kunnen verhoogd worden door furosemide. Omgekeerd kan metformine de furosemidespiegel verlagen. Dit risico heeft te maken met een verhoogd optreden van melkzuuracidose in het geval van nierinsufficiëntie.

Hartglycosiden ( bv. digoxine) en andere geneesmiddelen die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken:

Een verlaging van kaliumgehalten kunnen de toxiciteit van digitalis verhogen. Daarom dienden de kaliumgehalten te worden gecontroleerd.

Sommige stoornissen van de elektrolytenhuishouding kunnen een verhoging veroorzaken van de toxiciteit van bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Bijvoorbeeld klasse Ia en klasse III anti-aritmica zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, en chinolonen. Het verdient de aanbeveling om de kaliumplasmaspiegels en het ECG te volgen.

**Fibraten:**

Bloedspiegels van furosemide en van fibrinezuurderivaten (zoals clofibraat en fenofibraat) kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening (vooral in geval van hypo-albuminemie). De verhoging van deze effecten/toxiciteit moet gecontroleerd worden.

**Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en hoge dosissen van salicylaten**

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief COX-remmers) kunnen acuut nierfalen induceren bij patiënten die al hypovolemie hebben en het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van furosemide verminderen. Wanneer hoge doses salicylaten gelijktijdig worden toegediend, kan de predispositie voor een salicylaattoxiciteit toegenomen zijn ten gevolge van een verminderde renale excretie of gewijzigde nierfunctie.

**Nefrotoxische geneesmiddelen (bv. polymyxinen, aminoglycosiden, cephalosporinen, organoplatinen, immunosuppressiva, geïodideerde contrastvloeistoffen, foscarnet, pentamidine):**

furosemide kan de nefrotoxische effecten van nefrotoxische geneesmiddelen versterken.

Antibiotica zoals cefalosporines – nierfalen kan optreden bij patiënten behandeld met furosemide en hoge doses van bepaalde cefalosporines.

Bij de gelijktijdige toediening van cisplatine en furosemide is er een risico van cytotoxische effecten.

Bovendien kan de nefrotoxiciteit van cisplatine toenemen wanneer furosemide niet toegediend wordt in lage doses (bijvoorbeeld 40 mg bij patiënten met een normale nierfunctie) en met een positieve vochtbalans wanneer deze behandeling wordt toegepast om een geforceerde diurese te verkrijgen tijdens de behandeling met cisplatine.

Geneesmiddelen met een significante tubulaire niersecretie:

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 (van zowel furosemide als de andere geneesmiddelen) kan dit verhoogde serumspiegels geven en de kans op bijwerkingen van furosemide of van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen.

Perifere adrenerge inhibitoren:

De effecten van deze middelen kunnen worden versterkt door gelijktijdig toegediend furosemide.

Fenobarbital en fenytoïne:

De combinatie van deze geneesmiddelen kan het effect van furosemide verminderen.

Tubocurarine, curarinederivaten en succinylcholine:

Het spierontspannend effect van dit geneesmiddel kan versterkt worden door furosemide.

Glucocorticoïden, carbenoxolon, amfotericine B, penicilline G, ACTH, laxeermiddelen en drop:

Gelijktijdige toediening van furosemide met glucocorticoïden, carbenoxolon en grote hoeveelheden drop of langdurig gebruik van laxeermiddelen kunnen het kaliumverlies vergroten. Bij gelijktijdig gebruik met glucocorticosteroiden moet rekening worden gehouden met hypokaliëmie en het verergeren ervan bij overmatig gebruik van laxeermiddelen. Aangezien dit kan leiden tot irreversibele gehoorschade, mag deze combinatie alleen toegediend worden om dringende medische redenen.

De kaliumspiegels moeten regelmatig gecontroleerd worden.

Sucralfaat:

Gelijktijdige toediening van sucralfaat en furosemide kan het natriuretische en antihypertensieve effect van furosemide verminderen. Patiënten die beide geneesmiddelen krijgen moeten nauwlettend worden gevolgd om te bepalen of het gewenste diuretische en/of antihypertensieve effect wordt bereikt. Tussen de toediening van furosemide en sucralfaat moet minstens twee uur zitten.

Orale anticoagulantia:

De effecten van orale anticoagulantia worden door furosemide versterkt.

Theofylline:

Het effect van theofylline en andere spierrelaxantia van het curare-type kunnen door furosemide versterkt worden.

Pressoraminen (bv. adrenaline (epinefrine), noradrenaline (norepinefrine)):

Gelijktijdig gebruik van furosemide kan het effect van pressoraminen verminderen.

Levothyroxine:

Hoge doses furosemide kunnen de binding van schildklierhormonen aan dragereiwitten remmen en daardoor leiden tot een aanvankelijke voorbijgaande toename van de vrije schildklierhormonen, gevolgd door een algemene verlaging van de totale schildklierhormoonspiegels. De schildklierhormoonspiegels moeten worden gecontroleerd.

Andere interacties:

Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en furosemide gaat gepaard met een verhoogd risico op jichtartritis

Ernstige diurese kan optreden als metolazon gelijktijdig wordt toegediend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik tijdens de zwangerschap

Furosemide dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij in het geval van ernstige medische redenen. Furosemide passeert de placentabarière en kan daardoor foetale diurese veroorzaken. Bij behandeling tijdens de zwangerschap moet de foetale groei worden gecontroleerd.

De behandeling van zwangerschapshypertensie en oedeem is gewoonlijk niet aanbevolen omdat fysiologische hypovolemie kan worden geïnduceerd die een vermindering van de placentaire perfusie veroorzaakt.

Indien het gebruik van furosemide noodzakelijk is voor de behandeling van hart- of nierinsufficiëntie tijdens de zwangerschap, moeten de elektrolyten, het hematocrietgehalte en de foetale groei nauwgezet worden gecontroleerd. Furosemide kan de binding van bilirubine aan albumine verminderen, waardoor er een verhoogd risico is van kernicterus bij hyperbilirubinemie. Furosemide kan de foetus vatbaarder maken voor hypercalciurie, nefrocalcinose en secundaire hyperparathyreoïdie.

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.

Gebruik tijdens borstvoeding

Furosemide komt in de moedermelk terecht en kan de borstvoeding remmen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met furosemide (zie rubriek 4.3).

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

Furosemide heeft een verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken.

Patiënten vertonen een individuele respons op furosemide.

Een vermindering van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan incidenteel optreden door de behandeling met furosemide. Dit risico is hoger bij het begin van de behandeling, bij wijzigingen in medicatie en bij alcoholgebruik.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiedefinitie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: hemoconcentratie

Soms: trombocytopenie; Trombocytopenie kan zich manifesteren, vooral bij een toename van de neiging tot bloedingen.

Zelden: eosinofilie, leukopenie

Zeer zelden: hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose.

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties.

Niet bekend: exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus.

#### Metabolisme en voedingsstoornissen

Zeer vaak: elektrolytenstoornissen (waaronder symptomatische) dehydratie en hypovolemie, vooral bij oudere patiënten. Bloedcreatinine verhoogd, bloedtriglyceriden verhoogd.

Vaak: hyponatriëmie, hypochloremie, hypokaliëmie, verhoogd cholesterolgehalte in het bloed. Het urinezuur in het bloed nam toe en aanvallen van jicht, het urinevolume nam toe.

Soms: verminderde glucosetolerantie.

Niet bekend: hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, verhoogd bloedureum, metabole alkalose, Pseudo-Bartter-syndroom.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hepatische encefalopathie bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Zelden: paresthesie

Niet bekend: Duizeligheid, flauwvallen en bewustzijnsverlies (veroorzaakt door symptomatische hypotensie), hoofdpijn

#### Oor- en labyrintaandoeningen

Soms: gehoorstoornissen. Gevallen van doofheid, soms onomkeerbaar, zijn gemeld na orale of IV-toediening van furosemide (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: tinnitus

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid

Zelden: braken, diarree

Zeer zelden: acute pancreatitis

#### Lever-galaandoeningen

Zeer zelden: cholestase, toename van levertransaminasen.

#### Vaataandoeningen

Zeer vaak: Hypotensie inclusief orthostatische hypotensie.

Zelden: vasculitis.

Niet bekend: trombose

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, bulleuze dermatitis, huiduitslag, urticaria, purpura, erythema multiforme, pemfigoïd, exfoliatieve dermatitis, lichtgevoeligheidsreactie

Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) en DRESS (geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen), lichenoid reacties.

#### Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld, vaak in de context van ernstige hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: toegenomen urinevolume

Zelden: tubulo-interstitiële nefritis

Niet bekend: verhoogd natriumgehalte in de urine, verhoogd urinechloride, urineretentie (bij patiënten met een gedeeltelijke obstructie van de urineafvoer (zie rubriek 4.4), nefrocalcinose/nefrolithiasis bij premature baby's (zie rubriek 4.4), nierfalen (zie rubriek 4.5)

#### Congenitale en bekende/genetische aandoeningen

Niet bekend: verhoogd risico op persistentie van een patente ductus arteriosus wanneer furosemide wordt toegediend aan premature baby's tijdens de eerste levensweken (zie rubriek 4.4).

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: koorts

Niet bekend: volgt i.m. injectie: lokale reacties zoals pijn kunnen optreden

#### 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie :

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Het klinische beeld bij een acute of chronische overdosering hangt hoofdzakelijk af van de mate en de gevolgen van verlies van elektrolyten en vocht (bv. hypovolemie, dehydratatie, hemoconcentratie, hartaritmieën, waaronder AV-blok en ventrikelfibrilleren) ten gevolge van excessieve diurese.

#### **Symptomen:**

Symptomen van deze aandoeningen bestaan onder andere uit ernstige hypotensie (overgaand in shock), acuut nierfalen, trombose, een toestand van delirium, slappe paralyse, apathie en verwardheid.

#### **Behandeling:**

Bij eerste tekenen van shock (hypotensie, sudoresis, misselijkheid, cyanose) moet de injectie onmiddellijk worden onderbroken; plaats de patiënt met het hoofd naar beneden en laat hem/haar vrij ademen.

Vervanging van vocht en correctie van de gestoorde elektrolythuishouding; controle van metabole functies en handhaving van de urinestroom.

Corrigeer hypovolemie met de beschikbare middelen en vul die aan met kunstmatige beademing, zuurstof en – in geval van anafylactische shock – met antihistaminica.

Er is geen specifiek antidotum voor furosemide bekend. Als er tijdens een parenterale behandeling overdosering heeft plaats gevonden, bestaat de behandeling in principe uit follow-up en een ondersteunende therapie. Hemodialyse heeft geen stimulerend effect op de eliminatie van furosemide.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, gewone sulfonamiden

ATC-code: C03CA01

Furosemide is een sterk, snel werkend diureticum. Vanuit farmacologisch oogpunt remt furosemide het co-transportstelsel (reabsorptie) van de elektrolyten  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , en  $2\text{Cl}^-$  op het lumenale celmembraan van het stijgende been van de lis van Henle. Derhalve hangt de doeltreffendheid van furosemide af van de hoeveelheid geneesmiddel die het tubulaire lumen bereikt via een anionisch transportmechanisme. Het diuretisch effect leidt tot remming van de resorptie van natriumchloride in dit segment van de lis van Henle. Als resultaat kan de fractie uitgescheiden natrium stijgen tot 35% van de glomerulaire natriumfiltratie. De secundaire effecten van een verhoogde uitscheiding van natrium zijn: verhoogde excretie van urine een toename van distale kaliumsecretie in de distale tubulus. Ook de excretie van calcium- en magnesiumzouten is verhoogd.

Furosemide remt het feedbackmechanisme in de macula densa en veroorzaakt een 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-systeem en een intacte synthese van prostaglandines. Door het natriuretische effect van furosemide vermindert het de vasculaire reactiviteit voor catecholamine die bij patiënten met hypertensie verhoogd is.

Het diuretisch effect van furosemide treedt binnen 15 minuten via een intraveneuze toediening in.

Een dosisafhankelijke toename van diurese en natriurese werd vastgesteld bij gezonde personen die furosemide toegediend hadden gekregen (doses tussen 10 en 100 mg). De duur van de werking bij gezonde personen na intraveneuze toediening van een dosis furosemide van 20 mg bedraagt ongeveer 3 uur en 3 tot 6 uur wanneer een orale dosis van 40 mg wordt gegeven.

Bij zieke patiënten wordt het verband tussen tubulaire concentratie van vrij furosemide en gebonden furosemide (bepaald door de excretiesnelheid van urine) en het natriuretische effect ervan vertaald in een S-vormige grafiek met een minimale effectieve excretiesnelheid van ongeveer 10 microgram per minuut. Daarom is een continu infuus met furosemide doeltreffender dan herhaalde bolus-injecties. Wanneer meer dan een bepaalde bolusdosis wordt toegediend, stijgen de effecten van het geneesmiddel niet significant. De werkzaamheid van furosemide is minder bij gevallen met een verminderde tubulaire secretie of bij gevallen van binding van het geneesmiddel aan albumine in de tubuli.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Distributie

Het verdelingsvolume van furosemide is 0,1 tot 1,2 liter per kg lichaamsgewicht. Het verdelingsvolume kan stijgen, afhankelijk van de co-morbiditeit.

Eiwitbinding (meestal aan albumine) ligt hoger dan 98%.

### Eliminatie

Furosemide wordt grotendeels als niet geconjugeerde vorm uitgescheiden, hoofdzakelijk door secretie in de proximale tubulus. Na intraveneuze toediening wordt 60 tot 70% furosemide op deze manier uitgescheiden. De geglucuroniseerde metabooliet van furosemide vertegenwoordigt 10 tot 20% van de in de urine teruggevonden werkzame stoffen. De resterende dosis wordt in faeces uitgescheiden, waarschijnlijk na biliare secretie. Na intraveneuze toediening varieert de plasma-halfwaardetijd van furosemide van 1 tot 1,5 uur. Furosemide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Het passeert de placentabarière waarbij het zichzelf langzaam naar de foetus transporteert. Furosemide bereikt vergelijkbare concentraties bij de moeder, foetus of pasgeborene.

### Nierinsufficiëntie

Bij een verstoorde nierfunctie verloopt de uitscheiding van furosemide langzamer en is de halfwaardetijd hoger. Bij patiënten met een terminale nierafwijking is de gemiddelde halfwaardetijd 9,7 uur. De halfwaardetijd kan 20 tot 24 uur bedragen bij patiënten met ernstig multi-orgaanfalen.

In geval van een nefrotisch syndroom leidt de lagere concentratie van plasma-eiwitten tot hogere concentraties van niet-geconjugeerd furosemide. De doeltreffendheid van furosemide is bij deze patiënten daartegen verminderd als gevolg van een intratubulaire binding aan albumine en van een verminderde tubulaire secretie.

Bij patiënten die hemodialyse, peritoneale of CAPD (continue ambulante peritoneale dialyse) ondergaan, wordt furosemide vertraagd gedialyseerd.

### Leverinsufficiëntie

Bij een verstoorde leverfunctie stijgt de halfwaardetijd van furosemide 30 tot 90%, hoofdzakelijk als gevolg van een hoger verdelingsvolume. Het is mogelijk dat uitscheiding via de gal verminderd is (tot 50%). Bij deze groep patiënten is er meer variabiliteit in de farmaco-kinetische parameters.

### Congestief hartfalen, ernstige hypertensie, ouderen

De uitscheiding van furosemide is langzamer als gevolg van een verminderde nierfunctie bij patiënten met congestief hartfalen, ernstige hypotensie of bij ouderen.

### Premature baby's en pasgeborenen

Afhankelijk van de ontwikkeling van de nieren kan de uitscheiding van furosemide langzaam verlopen. Bij kinderen met een onvoldoende capaciteit tot glucuronidering is ook het metabolisme van het geneesmiddel verminderd. Bij neonaten bedraagt de halfwaardetijd over het algemeen minder dan 12 uur.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Studies naar chronische toxiciteit bij de rat en de hond bracht nierveranderingen aan het licht (onder andere fibrineuze degeneratie en renale calcificatie) Er waren geen aanwijzingen van een genotoxisch of carcinogeen potentieel van furosemide.

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. De resultaten van een studie met muizen en één van de drie studies met konijnen vertoonden een verhoogde incidentie en ernst van hydronefrose (zwellings van het nierbekken en in sommige gevallen van de urineleiders) bij foetussen, afkomstig van behandelde moederdieren, ten opzichte van de incidentie bij foetussen van de controlegroep.

Premature konijnen die furosemide kregen toegediend, vertoonden een hogere incidentie van intraventriculaire hemorragie dan nestgenoten die met een fysiologische zoutoplossing

werden behandeld, mogelijk als gevolg van intracraniale hypotensie die door furosemide werd veroorzaakt.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumhydroxide  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Furosemide kan neerslaan in oplossingen met lage pH. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend (ampul van 2 ml, 4 ml en 5 ml): 3 jaar

Ongeopend (injectieflacon van 25 ml): 2 jaar

Na datum van eerste opening: Na opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C, beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de ampullen/injectieflacon in de doos om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

20 mg in 2 ml: amberkleurige ampul met twee witte ringen en witte OPC-stip, die 2 ml oplossing bevat.

40 mg in 4 ml: amberkleurige ampul van 5 ml met witte breeklijn en blauwe ring, die 4 ml oplossing bevat.

50 mg in 5 ml: amberkleurige ampul van 5 ml met witte breeklijn en witte ring, die 5 ml oplossing bevat.

250 mg in 25 ml: Type I amberkleurige glazen injectieflacon afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en aluminium verzegeling en een rode flip-off dop met 25 ml oplossing.

Verpakkingsgroottes:

5,10 x 2 ml ampullen

1, 5, 10 x 4 ml ampullen

5,10 x 5 ml ampullen

1,5,10 x 25 ml injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Furosemide Accord, verdund tot 1 mg/ml, is compatibel met 0,9% NaCL voor infusie en Ringer-lactaat voor infusie gedurende 24 uur. Verdunning van de oplossing voor injectie moet onder aseptische omstandigheden plaatsvinden.

De oplossing moet voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en vrij van deeltjes is. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. De achtergebleven inhoud moet na gebruik worden verwijderd.

Furosemide Accord 10 mg/ml Oplossing voor injectie of infusie mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen in de infusiezak.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Nederland

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

20 mg/2 ml : BE494417  
40 mg/4 ml: BE494426  
50 mg/5 ml: BE494435  
250 mg/25 ml: BE494444

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

31/03/2016

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 11/2024