

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furosemide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg furosemide.
Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 20 mg furosemide.
Elke ampul met 4 ml oplossing bevat 40 mg furosemide.
Elke ampul met 5 ml oplossing bevat 50 mg furosemide.

Hulpstof met bekend effect: natrium.
Elke ml oplossing bevat 3,686 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere, kleurloze of zo goed als kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.
pH tussen 8,0 en 9,3.
Osmolaliteit 260 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Furosemide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd wanneer er geen adequate diurese wordt bereikt met orale toediening van furosemide of wanneer oraal gebruik niet mogelijk is:

- oedeem en/of ascites als gevolg van hartfalen of leverziekte
- oedeem als gevolg van nierziekte
- pulmonair oedeem (bijv. bij acuut hartfalen)
- hypertensieve crisis (naast andere therapeutische maatregelen)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient individueel te worden ingesteld, voornamelijk al naargelang van het succes van de therapie. Gebruik altijd de laagste dosering waarop het gewenste effect wordt bereikt.

Dosering

Volwassenen

Oedeem en/of ascites als gevolg van hartfalen of leverziekte

Aanvangsdosis 2-4 ml (overeenkomend met 20-40 mg furosemide) i.v. Voor lastig te mobiliseren oedeem kan deze dosis met gepaste tussenpozen worden herhaald totdat de diurese op gang komt.

Oedeem als gevolg van nierziekte

Aanvangsdosis 2-4 ml (overeenkomend met 20-40 mg furosemide) i.v. Voor lastig te mobiliseren oedeem kan deze dosis met gepaste tussenpozen worden herhaald totdat de diurese op gang komt.

Bij nefrotisch syndroom dient de dosering met voorzichtigheid te worden bepaald vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen.

Pulmonair oedeem (bijv. bij acuut hartfalen)

Te gebruiken in combinatie met andere therapeutische maatregelen. Aanvangsdosis 2-4 ml (overeenkomend met 20-40 mg furosemide) i.v.

Als de diurese dan nog steeds niet toeneemt, na 30-60 minuten herhalen, zo nodig met tweemaal de dosis.

Hypertensieve crisis

De dosis bedraagt 2-4 ml (overeenkomend met 20-40 mg furosemide) ter aanvulling op andere therapeutische maatregelen.

Bij volwassenen mag de maximale dagelijkse dosering furosemide niet hoger zijn dan 1500 mg.

Pediatische patiënten

Bij zuigelingen en kinderen onder de 15 jaar mag furosemide alleen parenteraal worden toegediend bij wijze van uitzondering in levensbedreigende situaties. De gemiddelde dagelijkse dosis is 0,5 mg furosemide/kg lichaamsgewicht. Bij wijze van uitzondering mag er 1 mg furosemide/kg lichaamsgewicht i.v. worden geïnjecteerd.

Ouderen

De aanbevolen aanvangsdosis is 20 mg per dag en kan geleidelijk aan worden verhoogd tot de gewenste respons wordt bereikt.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie (serumcreatinine van > 442 micromol/l [> 5 mg/dl]), mag de injectie-/infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 ml oplossing per minuut (overeenkomend met 2,5 mg furosemide per minuut).

Wijze van toediening

Intraveneus of intramusculair.

Furosemide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie wordt standaard intraveneus toegediend. In uitzonderlijke gevallen, wanneer orale of intraveneuze toediening niet mogelijk is, kan Furosemide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie intramusculair worden toegediend, maar niet in acute situaties (bijv. bij pulmonair oedeem) en niet in hogere doseringen.

Parenterale toediening van furosemide is enkel geïndiceerd in gevallen waarbij orale toediening niet mogelijk of niet werkzaam is (bijv. bij patiënten met een verminderde resorptie in de darmen) of wanneer een snelle werking is vereist.

Voor een optimale werkzaamheid en het onderdrukken van tegenregulatie verdient een continue infuus met furosemide de voorkeur boven herhaalde injecties.

Bij parenterale toediening wordt aanbevolen om zo snel mogelijk op orale toediening over te schakelen.

De intraveneuze toediening van furosemide moet traag gebeuren. De injectiesnelheid van 0,4 ml oplossing voor injectie (overeenkomend met 4 mg furosemide) per minuut mag niet worden overschreden.

Wanneer een dosisverhoging tot 25 ml (overeenkomend met 250 mg furosemide) is vereist, dient deze dosis met behulp van een spuitpomp te worden toegediend. Zo nodig kan de oplossing worden verdund (zie rubriek 6.6).

Furosemide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde injectiespuit worden gegeven.

De pH van de oplossing voor gebruik moet in het zwak alkalische tot neutrale bereik liggen (pH niet lager dan 7). Gebruik geen zure oplossingen aangezien het werkzaam bestanddeel hierdoor kan neerslaan.

Gebruiksduur

De gebruiksduur hangt af van de aard en ernst van de ziekte.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor furosemide, sulfonamides (mogelijke kruisallergie met furosemide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierfalen met anurie die niet op therapie met furosemide reageren.
- Nierfalen als gevolg van vergiftiging door nefrotoxische of hepatotoxische middelen.
- Nierfalen vanwege een hepatische coma.
- Precomateuze en comateuze toestand als gevolg van hepatische encefalopathie.
- Ernstige hypokaliëmie (zie rubriek 4.8).
- Ernstige hyponatriëmie.
- Hypovolemie of dehydratie.
- Tijdens borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een zorgvuldige controle is vereist in geval van:

- hypotensie;
- manifeste of latente diabetes mellitus (de bloedsuikerspiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd);
- jicht (de urinezuurspiegels in serum moeten regelmatig worden gecontroleerd);
- obstructie van de urinewegen (bijv. prostaathypertrofie, hydronefrose, ureterstenose);
- hypoproteïnemie, bijv. nefrotisch syndroom (zorgvuldige dosistitratie);
- hepatorenaal syndroom (snel voortschrijdende nierinsufficiëntie in combinatie met ernstige leverziekte, bijv. levercirrose);
- Patiënten met een verhoogd risico op een ongewenste, ernstige aanval van hypotensie, bijv. patiënten met cerebrovasculaire ischemie of een kransslagaderaandoening;
- premature baby's (mogelijke ontwikkeling van nefrocalcinose/nefrolithiase; de nierfunctie moet worden gecontroleerd en er moet een echo van de nieren worden gemaakt).

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

Patiënten die behandeld worden met furosemide kunnen last krijgen van symptomatische hypotensie met duizeligheid, flauwvallen of verlies van bewustzijn. Dit geldt met name voor ouderen, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die hypotensie kunnen veroorzaken en patiënten met andere aandoeningen met een risico op hypotensie.

Bij patiënten met mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie) mag furosemide enkel worden gebruikt als de urinelozing is gegarandeerd, aangezien plotselinge diurese tot urineretentie met uitrekking van de blaas kan veroorzaken.

Furosemide veroorzaakt een verhoogde uitscheiding van natrium en chloride en bijgevolg van water. Uitscheiding van andere elektrolyten (met name kalium, calcium en magnesium) is eveneens verhoogd. Verstoring van de vloeistof- en elektrolytenbalans wordt vanwege de verhoogde uitscheiding van elektrolyten vaak waargenomen tijdens therapie met furosemide, regelmatige controle van de serumelektrolyten is geïndiceerd.

Vooraf bij langdurige therapie met Furosemide Kalceks moeten serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), bicarbonaat, creatinine, ureum en urinezuur, alsmede de bloedsuiker regelmatig worden gecontroleerd.

Een zorgvuldige controle is vooral noodzakelijk bij patiënten met een groot risico om een verstoorde elektrolytenhuishouding te ontwikkelen of bij gevallen met een significant bijkomend vochtverlies (bijv. als gevolg van braken, diarree of overmatig zweten). Hypovolemie of dehydratie evenals elke significante verstoorde elektrolytenhuishouding of zuur-basenbalans dienen te worden gecorrigeerd. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn de behandeling met furosemide tijdelijk te staken. Eventuele ontwikkeling van een elektrolytenstoornis wordt beïnvloed door onderliggende ziekten (bijv. levercirrose, hartfalen), gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (zie rubriek 4.5) en voedingspatroon.

Gewichtsverlies veroorzaakt door versterkte diurese mag niet meer dan 1 kg/dag bedragen, ongeacht de mate van diurese.

Gelijktijdig gebruik met risperidon:

in placebogecontroleerde risperidononderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd een hogere incidentie van mortaliteit waargenomen bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met furosemide en risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, leeftijdsgroep 75-97 jaar) in vergelijking tot patiënten die met alleen risperidon (3,1%, gemiddelde leeftijd 84 jaar, leeftijdsgroep 70-96 jaar) of alleen furosemide (4,1%, gemiddelde leeftijd 80 jaar, leeftijdsgroep 67-90 jaar) werden behandeld. Gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazidediuretica in een lage dosis) werd niet in verband gebracht met vergelijkbare bevindingen.

Er is geen pathofysiologisch mechanisme geïdentificeerd om deze bevinding te verklaren en er is geen consistent patroon voor de doodsoorzaak waargenomen. Niettemin is voorzichtigheid geboden en moeten de risico's en voordelen van deze combinatie worden afgewogen voordat tot gebruik wordt besloten. Ongeacht de behandeling was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie (zie rubriek 4.3).

Er bestaat een risico op verergering of activering van systemische lupus erythematosus.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Glucocorticoïden, carbenoxolon, laxantia en zoethout

Gelijktijdig gebruik van furosemide en glucocorticoïden, carbenoxolon of laxantia kan leiden tot een groter kaliumverlies, waardoor er een risico op hypokaliëmie kan ontstaan. Bij grote hoeveelheden heeft zoethout (drop) hetzelfde effect als carbenoxolon.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en hoge doses salicylaten

NSAID's (bijv. indometacine en acetylsalicylzuur) kunnen de werking van furosemide temperen. Bij patiënten die tijdens de therapie met furosemide hypovolemie ontwikkelen of gedehydrateerd raken, kan gelijktijdige toediening van NSAID's acuut nierfalen versnellen.

De toxiciteit van hoge doses salicylaten kan door gelijktijdig gebruik met furosemide toenemen.

Geneesmiddelen met een significante tubulaire niersecretie

Probenecide, methotrexaat en andere geneesmiddelen die, net als furosemide, vooral door de niertubuli worden uitgescheiden, kunnen de werking van furosemide verminderen.

Omgekeerd kan furosemide de eliminatie van probenecide en methotrexaat via de nieren verminderen. Bij een behandeling met een hoge dosis (vooral als zowel de dosis furosemide als die van de andere geneesmiddelen hoog zijn) kan dit verhoogde serumspiegels geven en de kans op bijwerkingen van furosemide of van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen.

Fenytoïne

Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne is een verminderde werking van furosemide beschreven.

Hartglycosides en geneesmiddelen met een verhoogd risico op QT-verlenging

Vergeet niet bij gelijktijdige behandeling met hartglycosides dat als er tijdens de therapie met furosemide hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat, het myocard gevoeliger wordt voor hartglycosides.

Er bestaat een groter risico op ventrikularitmie (waaronder *torsade de pointes*) bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die QT-verlenging kunnen veroorzaken (bijv. terfenadine, enkele klasse I- en III-antiarritmica) en bij eventuele elektrolytenstoornissen.

Nefrotoxische geneesmiddelen

Furosemide kan de schadelijke effecten van nefrotoxische geneesmiddelen versterken (bijv. antibiotica als aminoglycosides, cefalosporines, polymixines).

De nierfunctie kan verslechteren bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en hoge doses van bepaalde cefalosporines.

Als tijdens de behandeling met cisplatine een geforceerde diurese met furosemide wordt nagestreefd, mag furosemide alleen in lage doses worden toegediend (bijvoorbeeld 40 mg bij patiënten met een normale nierfunctie) en als de vochtbalans positief is. Anders kan de nefrotoxiciteit van cisplatine worden versterkt.

Ototoxische geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van furosemide kan de ototoxiciteit van aminoglycosides (bijv. kanamycine, gentamicine, tobramycine) en andere ototoxische geneesmiddelen verhogen. Eventuele gehoorschade kan irreversibel zijn. Gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen dient derhalve te worden voorkomen.

Bij gelijktijdig gebruik van cisplatine en furosemide moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van gehoorschade.

Lithium

Gelijktijdige toediening van furosemide en lithium kan de cardio- en neurotoxische effecten van lithium versterken, als gevolg van de verminderde lithiumpuitscheiding. Aanbevolen wordt de lithiumplassmaspiegels zorgvuldig in de gaten te houden bij patiënten die deze combinatie krijgen.

Andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Bij gelijktijdige toediening van andere antihypertensiva, diuretica of geneesmiddelen met een hypotensieve werking met furosemide is een relatief scherpe daling van de bloeddruk te verwachten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten

Ernstige aanvallen van hypotensie of zelfs shock en verslechtering van de nierfunctie (in individuele gevallen acuut nierfalen) zijn waargenomen, vooral wanneer een ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist voor het eerst of voor het eerst in een hogere dosis wordt toegediend. Indien mogelijk, dient de therapie met furosemide tijdelijk te worden gestaakt of dient ten minste de dosis 3 dagen te worden verlaagd voordat de therapie met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten wordt gestart of verhoogd.

Theofylline en curare-achtige spierrelaxantia

De werking van theofylline of curare-achtige spierrelaxantia kan door furosemide worden versterkt.

Antidiabetica

De werking van antidiabetica kan door gelijktijdig gebruik van furosemide afnemen.

Sympathicomimetica

De werking van hypertensieve sympathicomimetica (bijv. adrenaline, noradrenaline) kan door gelijktijdig gebruik van furosemide afnemen.

Risperidon

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die risperidon gebruiken en de risico's en voordelen van een dergelijke combinatie of combinatietherapie met furosemide of met andere krachtige diuretica dient zorgvuldig te worden afgewogen (zie rubriek 4.4 over de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig risperidon gebruiken).

Levothyroxine

Hoge doses furosemide kunnen de binding van schildklierhormonen aan transporteiwitten remmen. Dit kan resulteren in een initiële stijging van de vrije schildklierhormonen van voorbijgaande aard, gevolgd door een algemene daling van de totale schildklierhormoonspiegels. De schildklierhormoonspiegels dienen in de gaten te worden gehouden.

Andere interacties

Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A en furosemide is in verband gebracht met een verhoogd risico op jichtartritis als gevolg van hyperurikemie door furosemide en een verminderde uitscheiding van urinezuur door de nieren door de ciclosporine.

Bij patiënten met een hoog risico op nierschade door contraststoffen kwam achteruitgang van de nierfunctie vaker voor met furosemidetherapie na contrastonderzoek dan bij risicopatiënten die voor contrastonderzoek enkel intraveneus vocht kregen toegediend.

Intraveneuze toediening van furosemide binnen 24 uur na inname van chloralhydraat leidt in zeldzame gevallen tot warmtegevoel, transpiratie, rusteloosheid, misselijkheid, hypertensie en tachycardie. Gelijktijdig gebruik van de furosemide en chloralhydraat dient derhalve te worden voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien furosemide de placenta passeert, mag furosemide tijdens de zwangerschap maar gedurende korte perioden worden gebruikt en enkel na zorgvuldige beoordeling van de indicatie voor het gebruik ervan.

Diuretica zijn niet geschikt als routinematige behandeling van hypertensie en oedeem tijdens de zwangerschap omdat deze de placentaire perfusie en bijgevolg de groei van de foetus verstoren.

Indien het noodzakelijk is furosemide toe te dienen aan zwangere vrouwen met hartfalen of nierinsufficiëntie, moeten elektrolyten en hematocriet, alsmede de groei van de foetus nauwlettend in de gaten worden gehouden. Bij furosemide is sprake geweest van verdringing van bilirubine van de albuminebindingsplaats en daarmee een verhoogd risico op kernicterus met hyperbilirubinemie.

Furosemide passeert de placenta en bereikt 100% van de serumspiegel van de moeder in het bloed van de navelstreng. Tot nu toe zijn er 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 mogelijk nadelig effect is voor het embryo/de foetus. De urineproductie in de foetus in de uterus kan worden gestimuleerd. Bij de behandeling van premature baby's met furosemide is urolithiasis waargenomen.

Borstvoeding

Furosemide komt in de moedermelk terecht en heeft een remmend effect op lactatie. Vrouwen die borstvoeding geven mogen daarom niet met furosemide worden behandeld. Indien van toepassing, dient de borstvoeding te worden gestaakt (zie ook rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Zelfs wanneer dit geneesmiddel volgens voorschrift wordt gebruikt, heeft het een dusdanige invloed op het reactievermogen dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen of gevaarlijke taken uit te voeren, kan worden belemmerd. Dit geldt met name aan het begin van de behandeling, bij het verhogen van de dosering of bij wijzigingen van geneesmiddelen en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de beschrijving van de bijwerkingen:

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)

De frequenties voor bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens in de literatuur en hebben betrekking op onderzoeken waarin in totaal 1.387 patiënten met verschillende doseringen furosemide voor verschillende indicaties zijn behandeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: hemoconcentratie (bij overmatige diurese).

Soms: trombocytopenie.

Zelden: eosinofilie, leukopenie.

Zeer zelden: hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose.

Tekenen van agranulocytose kunnen bestaan uit koorts met rillingen, veranderingen van het slijmvlies en keelpijn.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: allergische reacties van de huid en slijmvlies (zie "Huid- en onderhuidaandoeningen").

Zelden: ernstige anafylaxie en anafylactische reacties zoals anafylactische shock (voor behandeling zie rubriek 4.9). De eerste tekenen van shock bestaan uit huidreacties, zoals overmatig blozen of urticaria, rusteloosheid, hoofdpijn, zweten, misselijkheid, cyanose.

Niet bekend: verergering of activering van systemische lupus erythematosus.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen (zie rubriek 4.4)

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

Vaak: hyponatriëmie en hypochloremie (vooral bij een beperkte natriuminname), hypokaliëmie (vooral bij gelijktijdige verlaging van de kaliuminname en/of verhoogd kaliumverlies, bijv. als gevolg van braken of chronische diarree), bloedcholesterol verhoogd, bloedurinezuur verhoogd en opvlamming van jicht.

Vaak waargenomen symptomen van hyponatriëmie zijn apathie, kuitkrampen, anorexie, asthenie, slaperigheid, braken en toestand van verwarring.

Hypokaliëmie kan zich uiten als neuromusculaire (myasthenie, paresthesie, parese), intestinale (braken, constipatie, meteorisme), renale (polyurie, polydipsie) en cardiale (verstoord opgelegd hartritme en geleidingsstoornissen) symptomen. Ernstig kaliumverlies kan leiden tot paralytische ileus of verstoord bewustzijn en zelfs coma.

Soms: glucosetolerantie verlaagd en hyperglykemie. Bij patiënten met manifeste diabetes mellitus kan dit leiden tot een verslechtering van de metabolische controle. Latente diabetes mellitus kan manifest worden (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, metabole acidose, pseudo-barttersyndroom (in verband gebracht met misbruik en/of langdurig gebruik van furosemide).

Hypocalciëmie kan in zeldzame gevallen leiden tot tetanie.

Tetanie of het ontstaan van hartritme stoornissen is in zeldzame gevallen waargenomen als gevolg van hypomagnesiëmie.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Zelden: paresthesie.

Niet bekend: duizeligheid, flauwvallen of bewustzijnsverlies, hoofdpijn.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: gehoorstoornissen, meestal omkeerbaar, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of hypoproteïnemie (bijv. bij gevallen van nefrotisch syndroom) en/of bij te snelle intraveneuze injecties.
Doofheid (soms irreversibel).
Zelden: tinnitus.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak (bij intraveneuze infusie): hypotensie waaronder orthostatisch syndroom (zie rubriek 4.4).
Zelden: vasculitis.

Niet bekend: trombose (vooral bij oudere patiënten).

Bij bovenmatige diurese kunnen er problemen met de bloedsomloop (inclusief circulatoire collaps) ontstaan, vooral bij oudere patiënten en kinderen, die zich voornamelijk uiten als hoofdpijn, duizeligheid, visuele stoornissen, droge mond en dorst, hypotensie en orthostatische ontregeling.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid.

Zelden: braken, diarree.

Zeer zelden: acute pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: intrahepatische cholestase, transaminasen verhoogd.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Niet bekend: Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP), geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), lichenoïde reacties.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, vaak in combinatie met ernstige hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: bloedcreatinine verhoogd.

Vaak: toename urinevolume.

Zelden: tubulo-interstitiële nefritis.

Niet bekend: urinenatrium verhoogd, urinechloride verhoogd, bloedureum verhoogd, symptomen van obstructie van de urinewegen (bijv. bij patiënten met prostaathypertrofie, hydronefrose, ureterstenose) en zelfs urineretentie met secundaire complicaties (zie rubriek 4.4), nefrocalcinose en/of nefrolithiase bij premature baby's (zie rubriek 4.4), nierfalen (zie rubriek 4.5).

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Niet bekend: verhoogd risico op persisterende ductus arteriosus wanneer premature baby's in de eerste levensweken met furosemide worden behandeld.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: koorts.

Niet bekend: na intramusculaire injectie, lokale reacties zoals pijn.

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

a) Symptomen van overdosering

Het klinische beeld bij een acute of chronische overdosering hangt af van de mate van verlies van elektrolyten en vocht. Overdosering kan leiden tot hypotensie, orthostatische ontregeling, elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie) of alkalose. Bij ernstiger vochttekort kunnen duidelijke hypovolemie, dehydratie, circulatoire collaps en hemoconcentratie met neiging tot trombose optreden. Bij snel vocht- en elektrolytenverlies kan er een toestand van delirium optreden. In zeldzame gevallen kunnen er anafylactische shock (symptomen: zweten, misselijkheid, cyanose, ernstige aanval van hypotensie, verstoord bewustzijn of zelfs coma) optreden.

b) Therapeutische maatregelen in geval van overdosering

In geval van overdosering of tekenen van hypovolemie (hypotensie, orthostatische ontregeling), dient de behandeling met Furosemide Kalceks onmiddellijk te worden gestaakt.

Naast controle van de vitale functies moet ook het volgende regelmatig gecontroleerd en eventuele afwijkingen gecorrigeerd worden: vocht- en elektrolytenbalans, zuur-basebalans, bloedglucose en urinestoffen.

Bij patiënten met mictiestoornissen (bijv. bij patiënten met prostaathypertrofie) moet een vrije urinestroom worden gegarandeerd, aangezien plotselinge diurese tot urineretentie met uitrekking van de blaas kan leiden.

Behandeling van hypovolemie: volume vervangen.

Behandeling van hypokaliëmie: kalium vervangen.

Behandeling van circulatoire collaps: schokpositie, eventueel schoktherapie.

Noodmaatregelen voor anafylactische shock

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

- Stop de injectie/infusie, behoud de veneuze toegang.
- Naast standaard noodmaatregelen, trendelenburgligging, luchtwegen vrijhouden, zuurstof toedienen.
- Zo nodig moeten er andere maatregelen worden genomen, waaronder eventuele intensievecaremaatregelen (toedienen van adrenaline, volumevervangers, glucocorticoïden enz.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lisdiuretica, sulfonamiden, enkelvoudig, ATC-code: C03CA01

Furosemide is een krachtige, kort- en snelwerkend lisdiureticum. Furosemide blokkeert het $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -transportsysteem en remt zo de resorptie van deze ionen in het stijgende deel van de lis van Henle. Hierdoor kan de fractie van geëxcreteerd natrium stijgen tot 35% van het natrium dat door de glomeruli wordt gefilterd. Door de verhoogde natriumuitscheiding neemt ook de uitscheiding van urine toe net als de K^+ -secretie in de distale tubuli als secundair effect van osmotisch gebonden water. Ook de uitscheiding van Ca^{2+} - en Mg^{2+} -ionen neemt toe. Naast het verlies van de bovengenoemde elektrolyten kan er ook sprake zijn van een verminderde uitscheiding van urinezuur en verstoring van de zuur-basehuishouding richting metabole alkalose.

Furosemide verstoort het tubuloglomerulair feedbackmechanisme bij de macula densa waardoor de saluretische werking niet wordt getemperd.

Furosemide veroorzaakt 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 veneuze capaciteit in de bloedvaten. Dit vroege effect lijkt gemedieerd te zijn door prostaglandines en is afhankelijk van een adequate nierfunctie met activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en een intacte prostaglandinesynthese.

Het hypotensieve effect van furosemide wordt toegeschreven aan een verhoogde uitscheiding van natriumchloride en verminderde respons van de gladde spieren in de bloedvaten op vasoconstructieve prikkels en een reductie van het bloedvolume.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het diuretische effect van furosemide treedt op binnen 2 tot 15 minuten na intraveneuze toediening.

Furosemide wordt ongeveer voor 95% aan plasma-eiwitten gebonden; bij nierinsufficiëntie kan dit met wel 10% afgenomen zijn. Het relatieve distributievolume is 0,2 l/kg lichaamsgewicht (bij zuigelingen is dit 0,8 l/kg lichaamsgewicht).

Furosemide wordt slechts minimaal door de lever gemetaboliseerd (ongeveer 10%) en wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden. Eliminatie verloopt via de nieren (twee derde) en via de gal en de feces (een derde).

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 1 uur; bij terminaal nierfalen kan dit oplopen tot wel 24 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij alle geteste soorten was de acute orale toxiciteit laag. Chronische toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden leidden tot veranderingen in de nieren (waaronder fibrineuze degeneratie en renale calcificatie).

In vitro- en *in vivo*-tests naar genetische toxicologie hebben geen klinisch relevant bewijs van een genotoxisch potentieel van furosemide aangetoond.

Langetermijnonderzoeken bij ratten en muizen hebben geen aanwijzingen voor een carcinogeen potentieel opgeleverd.

Bij onderzoeken naar reproductietoxicologie trad na toediening van hoge doses bij foetussen van de rat een verminderd aantal gedifferentieerde glomeruli, skeletafwijkingen van de scapulae, humerus en ribben (veroorzaakt door hypokaliëmie) op, evenals hydronefrose bij foetussen van muizen en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nariumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Furosemide Kalceks oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gemengd met zure of licht zure oplossingen voor injectie/infusie en een duidelijke buffercapaciteit in het zure bereik. Door dergelijke mengsels verschuift de pH-waarde tot binnen het zuurbereik waardoor furosemide, dat slecht oplosbaar is, neerslaat als een kristallijne neerslag.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Siliconeslangen zijn niet geschikt voor toediening van dit geneesmiddel.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste opening: Eenmaal geopend moet dit product onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 25 °C en 2 tot 8 °C wanneer het beschermd wordt tegen licht.

Uit microbiologisch oogpunt beschouwd dient het product direct te worden gebruikt, tenzij bij opening/verdunning het risico op bacteriologische besmetting van het product wordt uitgesloten. Indien de verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml, 4 ml of 5 ml oplossing in amberkleurige type I-glazen ampullen met OPC (*one point cut*).

De ampullen zijn gemerkt met een gekleurde ring.

De ampullen zijn verpakt in een liner. Liners zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

5, 10, 25 of 50 ampullen

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt. Achtergebleven inhoud na gebruik weggooien.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Gebruik het geneesmiddel niet als er sprake is van zichtbare tekenen van bederf (bijv. deeltjes of verkleuring).

Kan verdund worden met:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie
- Ringers oplossing
- Ringers lactaatoplossing

Furosemide is verenigbaar gebleken met spuiten van polypropyleen (PP) of polycarbonaat (PC), slangen van polyethyleen (PE) of polyvinylchloride (PVC) en PE-, PVC- en ethylvinylacetaat- (EVA) zakken na verdunning tot concentraties van 0,02 tot 3 mg/ml met de bovengenoemde oplossingen voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 127703

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2021

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 maart 2022