Frusamil

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Frusamil 40 mg/5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Furosemide 40 mg – Amiloride hydrochloride 5 mg per tablet.
Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (58 mg per tablet), zonnegeel FCF (E110).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen : zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Deelbare tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oedeem of hypertensie waarvan de controle een associatie van furosemide en amiloride vereist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Oedeem
De startdosis is 1 tablet per dag. De dosering mag verhoogd worden tot 2 tabletten per dag tot de gewenste diurese wordt verkregen. Eens deze werd verkregen, moet voor de onderhoudsbehandeling de dosering, in de mate van het mogelijke, teruggebracht worden tot 1 tablet per dag.

Hypertensie
De gebruikelijke dosis is 1 tablet per dag. Indien nodig, mag deze dosis verhoogd worden tot 2 tabletten per dag.

Bij bejaarde patiënten is voorzichtigheid vereist en een dosisaanpassing moet gebeuren in functie van de diuretische respons.

Wijze van toediening
Frusamil mag niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 14 jaar.

Volwassenen
De tabletten dienen 's morgens te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Hyperkaliëmie (serumkalium > 5,3 mmol/liter).
- Bijnierinsufficiëntie.
- Patiënten met een verstoorde nierfunctie en een creatinineklaring lager dan 30 ml/min. en per 1,73 m^2 lichaamsoppervlak, acute nierinsufficiëntie of anurie.
- Elektrolytenstoornissen.
- Toestand van dehydratatie of shock.
- Precomateuze of comateuze toestand geassocieerd met hepatische encephalopathie.
- Hypovolemie.
- Gelijktijdige inname van kaliumsupplementen of van kaliumsparende diuretica.
- Bekende overgevoeligheid voor furosemide, amiloride of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen . Patiënten die allergisch zijn voor sulfonamiden (bijv. de antibiotica van het sulfamide type of de sulfonylurea) kunnen een kruisallergie vertonen met furosemide.
- Frusamil is gecontraïndiceerd bij kinderen aangezien zijn onschadelijkheid in deze leeftijdsgroep niet werd vastgesteld.
- Belangrijke hypokaliëmie. Maar, als er hypokaliëmie optreedt tijdens de behandeling, kan deze meestal gecorrigeerd worden zonder de toediening van Frusamil te onderbreken (zie rubriek 4.8).
- Belangrijke hyponatriëmie.
- Zwangerschap.
- Borstvoeding.
- Frusamil bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De urinelozing moet gegarandeerd zijn. Bij patiënten die lijden aan een partiële obstructie van de urinewegen (prostaathypertrofie of mictiestoornissen of stenose van de urethra), kan een verhoogde urineproductie de klachten uitlokken of verergeren.
Frusamil moet met de grootste voorzichtigheid toegediend worden bij deze patiënten, vooral in het begin van de behandeling.

De behandeling met Frusamil vereist regelmatig medisch toezicht. Deze follow-up is in het bijzonder noodzakelijk bij patiënten :

- met hypotensie
- met een bijzonder risico bij een uitgesproken en niet gewenste daling van de bloeddruk, bijvoorbeeld bij patiënten met belangrijke stenose van de coronairen of de bloedvaten die de hersenen bevloeien
- met jicht
- met latente of manifeste diabetes mellitus omwille van het belangrijk risico op hyperkaliëmie in deze groep.
- met een hepatorenaal syndroom : functionele nierinsufficiëntie in associatie met een ernstige leverziekte(de nierfunctie kan nog meer achteruitgaan).
- met hypoproteïnemie bijv. in associatie met een nefrotisch syndroom (het effect van furosemide kan verminderd zijn en zijn ototoxiciteit kan toegenomen zijn)

Bijzondere aandacht is ook vereist bij gedigitaliseerde patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met leverinsufficiëntie.

De hematopoëse moet regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Het kan nodig zijn om de dosissen van hypoglycemiërende middelen te verhogen bij diabetici. De inname van Frusamil moet onderbroken worden alvorens een glucosetolerantietest uit te voeren.

Personen die behandeld worden met dit geneesmiddel, moeten regelmatig opgevolgd worden en de serumconcentratie van natrium, kalium, creatinine en glucose moet frequent gecontroleerd worden, alsook het vocht-elekrolytenevenwicht, dit om overdreven dehydratatie te voorkomen. Deze controles zijn vooral noodzakelijk en moeten strikt uitgevoerd worden bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een verstoring van het elektrolytenevenwicht of in geval van een aanzienlijk bijkomend vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevige transpiratie). Hypovolemie, dehydratatie alsook eender welke ernstige verstoring van de elektrolytenbalans en van het zuur-base-evenwicht dienen te worden gecorrigeerd.
In dat geval kan het nodig zijn om de toediening van Frusamil tijdelijk stop te zetten.

Er bestaan risico's op hypernatriëmie, hyponatriëmie, hypochloremie en stijging van de azoturie in geval van uitgesproken diurese, vooral bij patiënten die ernstig ziek zijn. Bijgevolg moeten de elektrolyten in het bloed en het ureum strikt opgevolgd worden bij alle patiënten.

De aanwezigheid van hartinsufficiëntie bij patiënten van de derde leeftijd kan snel leiden tot een daling van de creatinineklaring (20 ml/min), wat het gebruik van Frusamil contraïndiceert.

Frequente controles van de kaliëmie zijn nodig bij patiënten met een verstoorde nierfunctie en een creatinineklaring lager dan 60 ml/min per 1,73 m^2 lichaamsoppervlak, alsook in gevallen waarbij het product wordt ingenomen in associatie met sommige geneesmiddelen die kunnen leiden tot een stijging van de kaliumconcentratie.

Gebruik in associatie met risperidon :
In placebogecontroleerde studies met risperidon gebruikt bij bejaarde patiënten met dementie, werd een hogere incidentie van de mortaliteit waargenomen bij de patiënten die behandeld werden met furosemide plus risperidon dan bij de patiënten die behandeld werden met risperidon alleen of met furosemide alleen.
Voorzichtigheid is vereist en de voordelen en de risico's van deze associatie of de gelijktijdige behandeling moeten in acht genomen worden voor hun gebruik.
Onafhankelijk van de behandeling, is dehydratatie een globale risicofactor voor mortaliteit en ze moet bijgevolg vermeden worden bij bejaarde patiënten met dementie (zie rubriek 4.3.).

Verergering of activatie van systemische lupus erythematosus is mogelijk.

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.

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

Frusamil bevat zonnegeel FCF (E110): kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Frusamil, dat een combinatie is van amiloride en furosemide, vermindert de risico's op aan furosemide te wijten hypokaliëmie. Men moet echter rekening houden met de specifieke interacties van elke component.

De specifieke interacties van furosemide zijn de volgende:

Niet aanbevolen associaties :
Aminoglycosiden : Furosemide kan de ototoxiciteit van de aminoglycosiden en andere ototoxische geneesmiddelen versterken. Aangezien deze ototoxische effecten irreversibel kunnen zijn, mag de associatie van deze geneesmiddelen en furosemide alleen toegediend worden bij dwingende medische redenen.

Chloralhydraat : In geïsoleerde gevallen kan een intraveneuze toediening van furosemide binnen de 24 uur na de toediening van chloralhydraat leiden tot warmteopwellingen, zweetaanvallen, agitatie, misselijkheid, stijging van de bloeddruk en tachycardie. Zulke reacties zouden eveneens met Frusamil kunnen optreden. Bijgevolg is het gelijktijdig gebruik van Frusamil en chloralhydraat niet aanbevolen.

Associaties die bijzondere voorzorgen vereisen:
Lithium : Furosemide vermindert de excretie van lithiumzouten. Dit kan aanleiding geven tot verhoogde lithium serumspiegels, wat leidt tot een toename van de toxiciteit van lithium, met inbegrip van een verhoogd risico op cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium. Bijgevolg, bij patiënten die lithium krijgen in associatie met furosemide, moeten de bloedspiegels van lithium strikt opgevolgd worden.

Cisplatine : Er bestaat een risico op ototoxische effecten bij de gelijktijdige toediening van furosemide en cisplatine. Bovendien kan de nefrotoxiciteit van cisplatine toenemen als furosemide niet toegediend wordt in lage dosissen (bijvoorbeeld 40 mg bij patiënten met een normale nierfunctie) en met een positieve vochtbalans wanneer deze behandeling wordt gebruikt om een geforceerde diurese te verkrijgen tijdens de behandeling met cisplatine.

Sucralfaat : Sucralfaat mag niet ingenomen worden binnen de twee uur vóór of na de inname van furosemide via orale weg omdat sucralfaat de intestinale resorptie van furosemide vermindert en zijn effect reduceert.

Angiotensineconversie-enzyminhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) : patiënten onder diuretica kunnen lijden aan ernstige hypotensie en aan een verslechtering van de nierfunctie, met inbegrip van nierinsufficiëntie, in het bijzonder wanneer een angiotensineconversie-enzyminhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist voor de eerste maal wordt toegediend of voor een eerste maal aan een verhoogde dosis.
Indien mogelijk, moet de toediening van furosemide tijdelijk worden stopgezet of ten minste zijn dosering worden verlaagd gedurende 3 dagen vooraleer de behandeling met een angiotensineconversie-enzyminhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist wordt gestart of hun dosis wordt verhoogd.

Risperidon : Voorzichtigheid is vereist en de voordelen en de risico's van de associatie met, of van een gelijktijdige behandeling met furosemide moeten in acht genomen worden vóór hun gebruik (zie rubriek 4.4).

Levothyroxine: hoge dosissen furosemide kunnen de binding van schildklierhormonen aan hun bindingsproteïnen remmen en hierdoor een verhoging van vrije schildklierhormonen veroorzaken. Indien nodig moet de levothyroxine dosering worden aangepast.

In acht te nemen associaties :
Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen : De gelijktijdige toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, inclusief acetyl salicylzuur kan het effect van furosemide verminderen. De niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen kunnen een acute nierinsufficiëntie uitlokken bij patiënten met dehydratatie of hypovolemie.

Fenytoine : fenytoïne kan de activiteit van furosemide verzwakken.

Aliskiren verlaagt de plasmaconcentratie van furosemide die oraal wordt toegediend. Een verminderd effect van furosemide kan worden waargenomen bij patiënten die worden behandeld met zowel aliskiren als orale furosemide en het wordt aanbevolen om te controleren op een verminderd diuretisch effect en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

Nefrotoxische geneesmiddelen : Er werd een potentiëring door furosemide van de nefrotoxische effecten van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld cefalosporines, aminoglycosiden) gerapporteerd, vooral als deze producten worden toegediend in hoge dosissen, wat een controle van de nierfunctie vereist bij patiënten met een vooraf bestaande nierziekte.
salicylaten : De gelijktijdige toediening van furosemide aan patiënten die salicylaten krijgen, in het bijzonder in hoge dosissen, kan leiden tot intoxicatie door salicylaten als gevolg van de competitieve inhibitie van de renale eliminatie van de twee werkzame bestanddelen.

Corticosteroïden, carbenoxolon, grote hoeveelheden zoethout en langdurig gebruik van laxativa verhogen het risico op hypokaliëmie.

Hypotensiva : Als furosemide wordt toegediend samen met hypotensiva, diuretica of andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, moet een meer uitgesproken bloeddrukdaling verwacht worden.

Probenecid, methotrexaat en andere geneesmiddelen die, zoals furosemide, een significante tubulaire niersecretie hebben, kunnen het effect van furosemide verminderen. Omgekeerd, furosemide kan de renale eliminatie van deze geneesmiddelen verminderen. In geval van een behandeling met hoge dosissen (in het bijzonder van zowel furosemide als van het andere geneesmiddel), kan dit fenomeen aanleiding geven tot een stijging van de serumspiegels en een hoger risico op bijwerkingen van furosemide of van het ander geneesmiddel.

Antidiabetica en sympathomimetica : Het effect van antidiabetica en van sympathomimetica die een bloeddrukstijging veroorzaken (bijvoorbeeld epinefrine en norepinefrine) kan verminderd zijn.

Curariserende spierrelaxantia of theofylline : De effecten van curariserende spierrelaxantia of van theofylline kunnen toegenomen zijn**.**

Elektrolytenstoornissen (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypomagnesemie) kunnen de toxiciteit van sommige andere geneesmiddelen verhogen (bijvoorbeeld digitalispreparaten en geneesmiddelen die een syndroom van verlenging van het QT interval induceren of die torsades de pointes bevorderen).

Ciclosporine A : de gelijktijdige toediening van ciclosporine A en furosemide is geassocieerd met een verhoogd risico op jichtartritis secundair aan de hyperuricemie geïnduceerd door furosemide en een verslechtering van de renale excretie van uraat geïnduceerd door ciclosporine.

Contraststoffen : patiënten met hoog risico op nefropathie door contraststoffen, die behandeld worden met furosemide, vertonen een hogere incidentie van verslechtering van de nierfunctie na blootstelling aan contraststoffen in vergelijking met patiënten met hoog risico die vóór de blootstelling alleen een I.V. hydratatie kregen.

Het anticoagulerend effect van **warfarine** kan versterkt zijn door verplaatsing van zijn binding aan de plasmaproteïnen.

De specifieke interacties van amiloride zijn de volgende:

De gelijktijdige inname van amiloride en **kaliumzouten, geneesmiddelen die de kaliumexcretie verminderen, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen of angiotensineconversie-enzyminhibitoren** kan leiden tot een stijging van de kaliëmie en er kan hyperkaliëmie optreden.
Amiloride kan aanleiding geven tot een stijging van de **digoxine** concentratie in het bloed.
In geval van gelijktijdige inname van amiloride en van andere antihypertensiva, moet een meer uitgesproken bloeddrukdaling verwacht worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij gebrek aan voldoende gegevens mag Frusamil niet toegediend worden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

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

Tijdens een behandeling met Frusamil is een vermindering van het concentratie- en reactievermogen mogelijk, wat een invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het voorkomen van bijwerkingen zoals hierna beschreven is omschreven volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van de combinatie **furosemide/amiloride**

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:	Zelden:	trombocytopenie[a], leukopenie[a], agranulocytose[a], aplastische anemie[a], hemolytische anemie[a], eosinofilie[a], hemoconcentratie[a]
Immuunsysteemaandoeningen:	Zelden:	ernstige anafylactische of anafylatoïde reacties[a] (vb. met shock)
Voedings- en stofwisselings-stoornissen:	Zelden:	hypokaliëmie; jichtaanvallen; stijging urinezuurspiegels in het bloed; hyponatriëmie, hypochloremie[a]; hypocaliëmie[a]; hypomagnesiëmie[a]; hyperkaliëmie (in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie); electrolytenverstoringen[a] (waaronder symptomatische); metabole alkalose; dehydratie/ hypovolemie[a] (in het bijzonder bij oudere patiënten); verhoging bloedcreatinine; verhoging bloedureum[a]; verhoging bloedcholesterol en bloedtriglyceriden; verstoorde glucosetolerantie[a] (met mogelijke manifestatie van latente diabetes mellitus, zie ook rubriek 4.4); Pseudo-Bartter syndroom[a] (bij misbruik en/of langdurig gebruik van furosemide)
Zenuwstelselaandoeningen:	Zelden:	paresthesie[a]; hepatische encefalopathie bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie[a] (zie ook rubriek 4.3)
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen:	Zelden:	gehoorstoornissen[a]; tinnitus[a]; doofheid (soms irreversibel)
Bloedvataandoeningen:	Zelden:	trombose; hypotensie waaronder orthostatische hypotensie; vasculitis[a]
Maagdarmstelsel-aandoeningen:	Vaak:	nausea
	Soms:	braken; diarree
	Zelden:	acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen:	Zelden:	cholestase[a]; verhoogde transaminasen[a]
Huid- en onderhuid-aandoeningen:	Zelden:	rash; bulleuze dermatitis[a]; pruritus[a]; urticaria[a]; erythema multiforme[a]; bulleus pemfigoïd[a]; Stevens-Johnson syndroom[a]; toxische epidermale necrolyse[a]; exfoliatieve dermatitis[a]; purpura[a]; fotosensibiliteit[a]; acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)[a]; drug rash met eosinofiele en systemische symptomen (DRESS)[a]
		lichenoïde reacties
	Niet bekend:	

Nier- en urineweg-aandoeningen:	Zelden:	acute urineretentie (bij patiënten met een gedeeltelijke obstructie van de urineuitstroming); verhoogd urinevolume; tubulointerstitiële nefritis[a]; nefrocalcinose[a]/ nefrolithiasis[a] (bij premature baby's
	Niet bekend:	verhoogd natrium- en chloorgehalte in de urine; nierfalen (zie ook rubriek 4.5)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Zelden:	koorts[a]

[a] Deze bijwerking werd spontaan gemeld tijdens postmarketingbewaking en werd niet waargenomen in klinische onderzoeken. De frequentie werd berekend met behulp van de volgende regel: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner dan of gelijk aan 3/X, waarbij X gelijk is aan 5154, het aantal patiënten die tijdens klinische en epidemiologische studies werd blootgesteld aan furosemide/amiloride.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Kaliumspiegels
De twee werkzame bestanddelen van Frusamil hebben een tegengestelde invloed op de excretie van kalium. De serumconcentratie van kalium kan dalen, in het bijzonder in het begin van de behandeling (als gevolg van de vroegere werking van furosemide ten opzichte van amiloride). Omwille van een tragere werking van amiloride, is een risico op hyperkaliëmie niet uit te sluiten, vooral in geval van nierinsufficiëntie.
Er kunnen stoornissen in het elektrolytenevenwicht (bijv. tekort aan sommige elektrolyten) optreden.
In geval van een onregelmatige pols, vermoeidheid of spierzwakte (bijv. in de benen), moet de mogelijkheid van hyperkaliëmie in het bijzonder in overweging worden genomen.
De stoornissen van het elektrolytenevenwicht moeten gecorrigeerd worden, in het bijzonder als ze uitgesproken zijn.

Metabole alkalose/acidose
Furosemide kan bijdragen tot de ontwikkeling of tot de verergering van metabole alkalose (bijv. bij patiënten met levercirrose), net zoals amiloride kan bijdragen tot de ontwikkeling of tot de verergering van metabole acidose.

Cholesterol-/triglyceriden-, creatinine-/ureumspiegels
De cholesterol en de triglyceriden serumspiegels, alsook de bloedspiegels van creatinine en ureum kunnen stijgen tijdens een behandeling met furosemide. In de meeste gevallen is een regularisatie zichtbaar binnen de 6 maanden.

Gehoorstoornissen
Gehoorstoornissen zijn meestal reversibel, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, hypoproteïnemie (vb. bij nefrotisch syndroom) en/of bij te snelle I.V. toediening van furosemide).

Nierfunctie
Patiënten die diuretica krijgen, kunnen ernstige hypotensie ontwikkelen en verslechtering van de nierfunctie, inbegrepen nierfalen.

Additionele informatie over de afzonderlijke bestanddelen

De frequentiecategorieën van bijwerkingen waargenomen voor de vaste combinatie furosemide/amiloride werden vergeleken met deze van furosemide en amiloride alleen. Er werd voor de vaste combinatie geen toename in risico van de respectievelijke bijwerkingen waargenomen tegenover de individuele componenten.

Tabel 2: bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van de afzonderlijke bestanddelen

	Furosemide	**Amiloride**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Vaak	hemoconcentratie	
Soms	trombocytopenie	
Zelden	leukopenie, eosinofilie	
Zeer zelden	agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie	
Niet bekend		leukopenie, aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen		

Zelden	ernstige anafylactische of anafylatoïde reacties (vb. met shock)	
Niet bekend	verergering of activatie van systemische lupus erythematosus	ernstige anafylactische of anafylatoïde reacties (vb. met shock)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	electrolytenverstoringen (waaronder symptomatische), dehydratie/ hypovolemie (in het bijzonder bij oudere patiënten), verhoging bloedcreatinine, verhoging bloedtriglyceriden	
Vaak	hypokaliëmie, jichtaanvallen, stijging urinezuurspiegels in het bloed, hyponatriëmie, hypochloremie, verhoging bloedcholesterol	hyponatriëmie, hyperkaliëmie wegens zijn werking (kaliumsparend diureticum), electrolytenverstoringen (waaronder symptomatische)
Soms	verstoorde glucosetolerantie (met mogelijke manifestatie van latente diabetes mellitus, zie ook rubriek 4.4)	
Zelden		verhoging bloedureum
Niet bekend	hypocaliëmie, hypomagnesiëmie, metabole alkalose, verhoging bloedureum, Pseudo-Bartter syndroom (bij misbruik en/of langdurig gebruik van furosemide)	stijging urinezuurspiegels in het bloed, hypochloremie, dehydratie/ hypovolemie, in het bijzonder bij oudere patiënten, metabole acidose
Psychische stoornissen		
Niet bekend	lichte psychische stoornissen	
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	hepatische encefalopathie bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie (zie ook rubriek 4.3).	
Zelden	paresthesie	paresthesie, duizeligheid, tremor, mentale verwarring
Zeer zelden		zenuwachtigheid, insomnia, verminderd libido, depressie, somnolentie, vertigo, hepatische encefalopathie bij patiënten met hepatocellulaire insufficiëntie (zie ook rubriek 4.3)
Niet bekend	duizeligheid, flauwvallen en verlies van bewustzijn (door symptomatische hypotensie), hoofdpijn	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
Soms	gehoorstoornissen	
Zelden	tinnitus, doofheid (soms irreversibel)	
Niet bekend		tinnitus
Hartaandoeningen		
Zelden		angina pectoris, aritmieën en palpitaties (1 patiënt met partieel hartblok ontwikkelde een volledige hartblok)
Bloedvataandoeningen		

Zeer vaak	hypotensie waaronder orthostatische hypotensie	
Zelden	vasculitis	
Zeer zelden		hypotensie waaronder orthostatische hypotensie
Niet bekend	trombose	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zelden		hoest, dyspnoea
Maagdarmstelselaandoeningen		
Soms	nausea	
Zelden	braken, diarree	nausea, braken, anorexia, buikpijn
Zeer zelden	acute pancreatitis	diarree, constipatie, gastrointestinale bloeding, dorst, dyspepsie, maagzuur, flatulentie
Lever- en galaandoeningen		
Soms		geelzucht
Zeer zelden	cholestase, verhoogde transaminasen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Soms	rash, bulleuze dermatitis, pruritus, urticaria, erythema multiforme, bulleus pemfigoïd, exfoliatieve dermatitis, purpura, fotosensibiliteit	
Zelden		rash, pruritus, alopecia
Zeer zelden		droge mond
Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Drug rash met eosinofiele en systemische symptomen (DRESS), lichenoïde reacties	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Zelden		gewrichtspijn
Zeer zelden	tetanie	spierkrampen
Niet bekend	rabdomyolyse (vaak in de context van ernstige hypokaliëmie, zie ook rubriek 4.3)	
Nier- en urinewegaandoeningen		
Vaak	verhoogd urinevolume	
Zelden	tubulointerstitiële nefritis	verhoogd urinevolume, frequente mictie

Zeer zelden		urineretentie, impotentie, polyurie, dysuria
Niet bekend	verhoogd natrium- en chloorgehalte in de urine, acute urineretentie (bij patiënten met een gedeeltelijke obstructie van de urineuitstroming), nefrocalcinose, nefrolithiasis (bij premature baby's), nierfalen (zie ook rubriek 4.5)	verhoogd natrium- en chloorgehalte in de urine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zelden	koorts	

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 – Afdeling Vigilantie – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

- Symptomen :
Het klinisch beeld van een acute of chronische overdosering hangt in de eerste plaats af van de omvang en de gevolgen van het elektrolyten- en vochtverlies bvb. hypovolemie, dehydratatie, hemoconcentratie, hartritmestoornissen (inclusief AV-blok en ventriculaire fibrillatie). De symptomen van deze verstoringen omvatten ernstige hypotensie (gaande tot shock), acute nierinsufficiëntie, trombose, delirium toestanden, paralysis flaccida, apathie en verwardheid.

- Behandeling :
Er is geen specifiek antidotum bekend voor furosemide. De eerste maatregel die moet worden genomen bij een recente inname is de verdere systemische resorptie beperken door braken, door een maagspoeling uit te voeren of door absorberende stoffen toe te dienen (bijvoorbeeld actieve houtskool).

De behandeling bestaat uit een compensatie van het vochtverlies en een correctie van de elektrolytenstoornissen, vooral de hyperkaliëmie.

Klinisch significante verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans moeten gecorrigeerd worden. Samen met de preventie en de behandeling van de ernstige complicaties die het gevolg zijn van die verstoringen, en van de andere effecten op het organisme, kan deze corrigerende handeling algemene en specifiek intensieve en medische maatregelen noodzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica geassocieerd met een kaliumsparend middel. ATC-code : C 03 E B 01.
Frusamil is een diureticum dat de diuretische eigenschappen van furosemide en de kaliumsparende eigenschappen van amiloride combineert.

De salidiuretische werking van furosemide manifesteert zich voornamelijk ter hoogte van de stijgende tak van de lis van Henle door inhibitie van de tubulaire reabsorptie van chloor- en natriumionen. Dit leidt tot een snelle en krachtige eliminatie van natrium en water. Deze stijging van de natriumconcentratie leidt ook tot een verhoogde excretie van kalium ter hoogte van de distale tubulus contortus, waar dit ion wordt omgewisseld tegen een deel van het overtollige natrium.

De kaliumsparende werking van amiloride manifesteert zich direct ter hoogte van de distale tubulus contortus van het nefron door de ionenuitwisseling van natrium en kalium te inhiberen; dit leidt tot een lichte verhoging van het natriuretisch effect, waarbij kalium wordt gespaard.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De orale biodisponibiliteit van furosemide bedraagt ongeveer 60 %. Zijn binding aan plasmaproteïnen is hoger dan 95 %. Het plasmahalfleven van furosemide bedraagt ongeveer 0,5 tot 1 uur. Zijn activiteit blijft behouden gedurende 4 tot 6 uur. De excretie gebeurt onder de onveranderde vorm, alsook onder de glucurogeconjugeerde vorm.

De orale biodisponibiliteit van amiloride bedraagt ongeveer 25% en zijn plasmahalfleven ongeveer 5 tot 10 uur. Zijn activiteit, die zich manifesteert binnen de 2 tot 4 uur na zijn toediening, blijft behouden gedurende 12 tot 24 uur. Het wordt in gelijke hoeveelheden in ongewijzigde vorm geëlimineerd door de nieren en door de lever.

De combinatie van deze twee werkzame bestanddelen, zoals ze in het geneesmiddel Frusamil aanwezig is, leidt niet tot wijzigingen van de farmacokinetische eigenschappen van elk van de bestanddelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet geleverd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylzetmeel (type A) – microkristallijne cellulose – zonnegeel FCF (E 110) - lactosemonohydraat – magnesiumstearaat – maïszetmeel – watervrij colloïdaal siliciumdioxide – talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C).
Buiten invloed van licht en vocht bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen van 28, 56, 100 (ziekenhuisverpakking) en 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten in Alu/PVC blisterverpakking.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel. 02/710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

BE143525

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning :1 juli 1988
Datum van de laatste verlenging : 07 oktober 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

28/03/2024

Datum van goedkeuring van de tekst : 09/04/2024