

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} FUROSÉMIDE SPÉCIAL INJECTION Furosémide pour injection

10 mg/mL

Standard Oméga

Diurétique

Laboratoires Oméga Limitée
11177 rue Hamon
Montréal, Canada
H3M 3E4

Date de révision :
18 mars 2013

Numéro de contrôle : 157635

Pr FUROSEMIDE SPÉCIAL INJECTION

Furosémide pour injection

250 mg/25 mL (10 mg/mL)

Diurétique – sans agent de conservation

Diurétique dont l'usage est restreint aux patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pour perfusion intraveineuse seulement.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le furosémide est un diurétique efficace, à action rapide, non-thiazide et non-mercuriel. Des études chez l'animal utilisant des méthodes de microponction et de diurèse interrompue ainsi que diverses études de clairance chez l'humain et chez l'animal expérimental ont démontré que le furosémide inhibe la réabsorption d'électrolytes dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Ce médicament diminue également la réabsorption de sodium et de chlorure, augmente l'excrétion potassique dans le tubule rénal distal et exerce un effet direct sur le transport d'électrolyte dans le tubule proximal. Le furosémide n'inhibe pas l'anhydrase carbonique et n'est pas un antagoniste de l'aldostérone. Son action diurétique est indépendante des modifications de l'équilibre acido-basique corporel.

Suite à l'administration intraveineuse de furosémide, la diurèse débute à l'intérieur de 5 minutes, atteint son effet maximal à l'intérieur de 20 à 60 minutes et persiste pendant approximativement une à deux heures ; chez des patients ayant une fonction rénale sévèrement atteinte, la réponse diurétique peut se prolonger jusqu'à huit heures additionnelles. Les patients démontrent une grande variabilité dans leur réponse diurétique, avec une demi-vie variant entre 30 et 70 minutes (moyenne de 50 minutes).

Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée ou

hépatique concomitante ; dans le premier cas, la demi-vie est allongée à 9,7 heures lorsque 1 g de furosémide est administré IV.

La clairance rénale du furosémide était d'environ 3,3 mL/minute en moyenne chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée et dépend de l'efficacité de la fonction rénale. La clairance non-rénale du furosémide augmente à 35,7 mL/minute en l'absence d'atteinte hépatique, mais est réduite chez les patients ayant une dysfonction hépatique additionnelle.

INDICATIONS

Les formulations à doses élevées de furosémide (250 mg par fiole) sont prévues exclusivement pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Doit être utilisé sous supervision médicale stricte dans un milieu hospitalier seulement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Furosémide Spécial Injection doit être utilisé comme adjuvant dans le traitement de l'oligurie et pour la promotion de la diurèse dans le traitement de l'œdème :

- chez les patients choisis atteints d'insuffisance rénale aiguë, e.g. dans la phase postopératoire ou en concomitance lors d'infections septiques ;
- chez les patients choisis atteints d'insuffisance rénale chronique ayant une rétention hydrique, dans la phase de la pré-dialyse et lorsque la dialyse est inévitable, spécialement en présence d'œdème pulmonaire aigu ;
- chez les patients choisis atteints du syndrome néphrotique avec une atteinte sévère de la fonction rénale, e.g. dans les cas de glomérulonéphrite chronique, de lupus érythémateux et de syndrome Kimmelstiel-Wilson.

CONTRE-INDICATIONS

Furosémide Spécial Injection est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale totale et présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 5 mL/minute.

Si une augmentation de l'azotémie et de l'oligurie se produit lors du traitement d'une atteinte rénale progressive sévère, discontinuer l'administration de furosémide. L'administration de furosémide ne doit pas être débutée dans les cas de coma ou de pré-coma hépatique ou dans des états de déplétion électrolytique tant que la condition sous-jacente n'a pas été corrigée ou améliorée.

Furosémide Spécial Injection est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose du foie, atteints d'insuffisance rénale due à un empoisonnement par des substances néphrotoxiques ou hépatotoxiques ou lors d'insuffisance rénale accompagnée d'un coma hépatique.

Furosémide Spécial Injection est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au furosémide, aux médicaments dérivés des sulfamides ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour une liste complète, voir la section **COMPOSITION** de cette monographie. Les patients allergiques aux sulfamides (comme les antibiotiques de type sulfamidés ou sulfonyles) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide.

De l'hypokaliémie, de l'hypovolémie ou de l'hypotension sévères doivent être perçues comme des contre-indications jusqu'à ce que le potassium sérique, le bilan hydrique et la pression sanguine aient été restaurés à leurs niveaux normaux.

Furosémide Spécial Injection est contre-indiqué chez les patients qui possèdent une filtration glomérulaire excédant 20 mL/minute ; dans de tels cas, le furosémide peut causer des pertes électrolytiques et d'eau extrêmement importantes.

MISES EN GARDE

Furosémide Spécial Injection doit être administré sous supervision médicale étroite et seulement en milieu hospitalier. Furosémide est un diurétique efficace qui, lorsqu'administré en quantité excessive, peut mener à une diurèse profonde avec une déplétion d'électrolytes et d'eau. Par conséquent, une supervision médicale étroite est nécessaire ; la dose et la posologie doivent être ajustées selon les besoins individuels des patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Un soin extrême doit toujours être pris pour adapter la posologie aux besoins individuels pendant un traitement avec le furosémide dans sa formulation à forte dose (fliales de 250 mg). La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 4 mg/minute.

Des cas d'acouphène et de surdité réversible ont été rapportés. Des cas de surdité permanente, majoritairement chez des enfants subissant des transplantations rénales, ont également été rapportés. Dans ces derniers cas, le début de la surdité était généralement insidieux et graduellement progressif jusqu'à six mois après le traitement par du furosémide. Une déficience auditive est plus probable chez des patients atteints d'hypoprotéïnémie ou d'une fonction rénale sévèrement réduite et chez qui des doses importantes de furosémide ont été administrées par voie parentérale, à un taux excédant 4 mg/minute ou chez des patients qui reçoivent également des médicaments reconnus comme étant ototoxiques. Comme cela peut entraîner des dommages irréversibles, ces médicaments ne doivent être utilisés avec le furosémide uniquement dans les cas ayant des raisons médicales incontestables.

Le potentiel tératogène et embryotoxique du furosémide chez l'être humain n'est pas connu. Puisque le furosémide a démontré un potentiel pouvant causer des anomalies fœtales dans des études de reproduction animale, il ne devrait pas être administré chez les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer à moins que les bénéfices chez le patient dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Un traitement durant la grossesse nécessite une surveillance de la croissance fœtale.

Une diminution de la réponse artérielle aux amines pressives et une amélioration de l'effet de la tubocurarine ont été rapportées suivant l'administration de diurétiques sulfonamides. Une prudence accrue devrait être exercée lors de l'administration de curare ou ses dérivés chez des patients traités par du furosémide et il est recommandé de discontinuer le furosémide pendant une semaine avant toute chirurgie non urgente.

Le furosémide devrait être administré prudemment chez les patients atteints de cirrhose hépatique à cause d'altérations rapides du bilan hydrique et de l'équilibre électrolytique et un traitement par diurétique peut être lié au développement d'un syndrome hépatorénal. Une surveillance étroite est donc nécessaire pendant la période de diurèse. Du chlorure de potassium supplémentaire et, si nécessaire, un antagoniste de l'aldostérone sont utiles dans la prévention de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique.

Le furosémide ne devrait pas être administré aux nouveau-nés ictériques ou souffrants de maladies qui pourraient potentiellement causer une hyperbilirubinémie ou un kernictère (e.g. incompatibilité Rh, ictère familial non-hémolytique, etc.) puisque le médicament peut potentiellement déplacer la bilirubine de l'albumine *in vitro*.

PRÉCAUTIONS

Une diurèse excessive induite par le furosémide peut résulter en une déshydratation et une réduction du volume sanguin, avec un collapsus cardio-vasculaire ainsi que la possibilité d'une thrombose et d'un embolisme vasculaire, particulièrement chez des patients âgés.

Le furosémide peut causer une déplétion électrolytique. Les patients devraient être suivis en cas de signes cliniques démontrant des troubles hydriques ou électrolytiques. Un suivi fréquent du contenu électrolytique et du CO₂ du sérum devrait être complété pendant les

premiers mois de thérapie ainsi que périodiquement par la suite. Il est essentiel de combler les pertes électrolytiques et de maintenir l'équilibre hydrique afin d'éviter tout risque de déplétion électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie), d'hypovolémie ou d'hypotension. Le glucose sérique, l'acide urique, l'azote uréique sanguin et la créatinine doivent être surveillés occasionnellement.

Lors d'une thérapie à long terme, une diète élevée en potassium est recommandée. Des suppléments de potassium peuvent être requis spécialement lors d'administration à long terme de doses élevées. Certains troubles électrolytiques (comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peuvent accroître la toxicité de certains autres médicaments (comme les préparations digitaliques et les médicaments induisant le syndrome de la prolongation de l'intervalle QT). Une attention particulière aux concentrations de potassium est nécessaire lorsque le patient est traité par des glycosides digitaliques, des stéroïdes épuisant les réserves de potassium, ou dans le cas d'enfants ou de nouveau-nés. Des suppléments de potassium, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par le furosémide peuvent être nécessaires.

Puisqu'une restriction sodique rigide peut causer une hyperkaliémie et une hyponatrémie, une restriction stricte de la consommation de sodium n'est pas recommandée chez les patients recevant du furosémide.

Chez les enfants, une envie de déféquer, des plaintes de douleurs abdominales et des crampes ont été rapportées avec l'administration intraveineuse de furosémide. Ces symptômes peuvent être associés à une faible concentration calcique sérique et/ou un faible ratio calcium:protéine. Le furosémide peut diminuer les concentrations de calcium sérique et de rares cas de tétanos ont été rapportés. Considérant ceci, les concentrations sériques de calcium doivent être périodiquement testées.

Des calcifications rénales (d'à peine visible par rayons X à coralliformes) se sont produites chez certains nouveau-nés gravement prématurés traités par du furosémide par voie intraveineuse pour l'œdème dû à la persistance du canal artériel ou une maladie des membranes hyalines. Une diminution de l'hypercalciurie et la dissolution de calculs ont été rapportées lors d'usage concomitant de chlorothiazide.

Des vérifications périodiques de l'urine et du glucose sanguin devraient être complétées chez les patients diabétiques et même ceux dont on suspecte un diabète latent lorsque le furosémide est administré. Des augmentations du glucose sanguin ainsi que des modifications de la tolérance au glucose ont été observées. De rares cas d'accélération du développement de diabète sucré ont été rapportés. Les patients devraient être surveillés pour une diminution possible du contrôle du diabète. Si une correction du déficit en potassium ne rétablit pas le contrôle, l'ajustement de la posologie de l'agent antidiabétique peut être nécessaire.

Un suivi particulièrement attentif est nécessaire chez :

- les patients atteints d'hypoprotéinémie. La prudence est de mise pour la titration de la dose;
- les nouveau-nés prématurés. La fonction rénale doit être surveillée et une échographie rénale doit être effectuée;
- les patients ayant un risque accru de subir une chute marquée de la tension artérielle;
- les patients atteints d'un syndrome hépato-rénal.

Il est recommandé d'analyser fréquemment l'azote uréique sanguin et la créatinine sanguine ainsi que de surveiller régulièrement pour des cas de dyscrasie sanguine, d'atteinte hépatique ou des réactions idiosyncrasiques.

Une hyperuricémie asymptomatique peut se produire et, plus rarement, une accélération du développement de la goutte.

Puisque le furosémide est un dérivé sulfonamide, il doit être administré avec prudence chez les patients ayant une sensibilité connue aux sulfonamides.

Il faut noter que les diurétiques peuvent partiellement inhiber la lactation et que le furosémide est excrété dans le lait maternel.

Pendant le traitement par des doses élevées de furosémide (fioles de 250 mg), des soins extrêmes doivent être pris lors de l'ajustement de la posologie selon les besoins individuels. Le taux d'infusion ne doit pas dépasser 4 mg/minute.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments affectés par ou causant une déplétion potassique

Il a été rapporté que le furosémide cause un blocage neuromusculaire prolongé chez les patients recevant des agents inhibiteurs neuromusculaires non-dépolarisants (e.g. chlorure de tubocurarine, triéthiodide de gallamine), supposément à cause d'une déplétion potassique ainsi qu'une excrétion urinaire diminuée du relaxant musculaire. Le furosémide peut également causer une réceptivité artérielle diminuée aux amines pressives (voir **MISES EN GARDE**).

Certains médicaments tels que les corticostéroïdes, les corticotrophines et l'amphotéricine B causent également des pertes de potassium et une déplétion potassique sévère peut se produire lorsqu'un de ces médicaments est administré pendant une thérapie au furosémide.

Warfarine : Les diurétiques sulfonamides peuvent augmenter l'effet de la warfarine.

Lithium : Une thérapie diurétique peut augmenter les concentrations de lithium et augmenter les effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium (e.g. ataxie, confusion et

désorientation mentale). Si ces médicaments sont administrés en concomitance, un ajustement de la posologie du lithium peut être nécessaire et des analyses plus fréquentes du lithium sérique sont essentielles afin de minimiser sa toxicité potentielle, particulièrement lorsque combinée avec une restriction sodique.

Agents antidiabétiques : L'administration de furosémide à des patients diabétiques peut interférer avec l'effet hypoglycémique de l'insuline ou des agents antidiabétiques oraux, possiblement résultant d'une hypokaliémie (voir **PRÉCAUTIONS**). Un ajustement de la posologie de l'agent antidiabétique peut être nécessaire.

Agents hypotenseurs : L'effet hypotenseur de ces agents peut être intensifié lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec du furosémide. Une hypotension marquée peut être constatée et peut parfois évoluer vers un choc, en particulier en combinaison avec des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante de furosémide avec des inhibiteurs de l'ECA peut conduire à une détérioration de la fonction rénale et, dans des cas isolés, à une insuffisance rénale aiguë.

Indométacine : Des études cliniques ont démontré que l'administration d'indométhacine peut réduire les effets natriurétiques et hypotenseurs du furosémide chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines par l'indométacine. Comme l'indométacine est ajoutée au traitement des patients recevant du furosémide ou vice-versa, le patient doit être observé de près afin de déterminer si l'effet désiré du furosémide est obtenu. L'indométacine bloque l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le furosémide. Ceci doit être considéré lors de l'évaluation de l'activité de la rénine plasmatique chez les patients hypertensifs.

Autres médicaments

L'administration concomitante de furosémide et d'antibiotiques aminoglycosides ou d'autres médicaments ototoxiques peut résulter en une augmentation de l'incidence de l'ototoxicité et l'administration concomitante de ces médicaments devrait être évitée. De

plus, la possibilité que l'administration intraveineuse de furosémide peut augmenter la toxicité des aminoglycosides en altérant les concentrations sériques et tissulaires de l'antibiotique devrait être considérée. Il a été proposé, mais non prouvé, que le furosémide peut augmenter la néphrotoxicité de la néomycine et de la céfaloridine ; l'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

Il a été rapporté dans la littérature que les diurétiques comme le furosémide peuvent potentialiser la néphrotoxicité des céphalosporines. L'administration simultanée de ces médicaments et du furosémide n'est par conséquent pas souhaitable.

Le furosémide et les salicylates possèdent des sites excrétoires rénaux compétitifs et, donc, les patients recevant des doses élevées de salicylates avec du furosémide peuvent être victimes de toxicité due aux salicylates à des doses moins importantes que normalement.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'indométacine et l'acide acétylsalicylique) peuvent atténuer l'effet du furosémide et peuvent entraîner une insuffisance rénale en cas d'hypovolémie préexistante. Le probénécide et les médicaments anticonvulsivants (la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital) peuvent aussi atténuer l'effet du furosémide.

Les patients épileptiques ayant une thérapie anticonvulsive chronique (e.g. phénobarbital, phénytoïne) pourraient avoir une réponse diurétique réduite au furosémide par rapport aux contrôles. Il a été postulé que la sensibilité rénale au furosémide est diminuée par les médicaments antiépileptiques.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets hydriques, électrolytiques, cardiovasculaires et rénaux

Une déplétion électrolytique peut survenir lors d'un traitement par le furosémide, spécialement chez les patients recevant des doses plus élevées et un apport restreint en sel. La déplétion électrolytique se manifeste par des réactions indésirables attribuées à différents systèmes du corps et comprend les réactions suivantes : faiblesse, étourdissements, somnolence, polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique, léthargie, transpiration, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion mentale, météorisme, soif, maux de tête, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et troubles du rythme cardiaque (voir **PRÉCAUTIONS**).

Une diurèse trop intense peut provoquer une hypotension orthostatique ou une hypotension aiguë, ce qui peut causer des signes et symptômes comme des troubles de la concentration et des troubles de la réaction, des étourdissements ou une intolérance orthostatique.

Une diurèse excessive induite par Furosémide Spécial Injection peut entraîner une déshydratation et une réduction du volume sanguin avec un collapsus circulatoire et une possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie, particulièrement chez les personnes âgées.

Une diurèse excessive au début du traitement peut donner lieu, en particulier chez les patients âgés, à une sensation de pression dans la tête, à des étourdissements, à une sécheresse de la bouche ou à une vision trouble.

Le furosémide augmente l'excrétion calcique ; rarement, des cas de tétanos ont été rapportés.

Des augmentations temporaires de l'azote uréique sanguin ont été observées spécialement chez les patients avec une insuffisance rénale. Des doses intraveineuses importantes de furosémide peuvent causer de l'uricosurie temporaire. Les concentrations d'ammoniaque

sanguin peuvent augmenter, spécialement chez les patients ayant des niveaux élevés d'ammoniaque sanguin pré-existants.

Effets otiques

De l'acouphène ou une surdité réversible a été rapporté. De la surdité permanente s'est produite, principalement chez les enfants subissant une transplantation rénale. Le début de la surdité dans ces cas était généralement insidieux et graduellement progressif jusqu'à six mois après le traitement par le furosémide. Les patients ayant une fonction rénale sévèrement réduite chez qui des doses importantes de furosémide sont administrées par voie parentérale à des taux excédant 4 mg/minute, ou chez les patients recevant également des médicaments connus comme étant ototoxiques sont plus susceptibles de développer une déficience auditive.

Effets gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux du furosémide incluent de la nausée, de l'anorexie, de l'irritation orale et gastrique, des vomissements, des crampes, de la diarrhée et de la constipation. Chez les enfants, une envie de déféquer, des plaintes de douleur abdominale légère à modérée ont été rapportées après l'administration intraveineuse de furosémide (voir **PRÉCAUTIONS**). De plus, de rares incidences de goût sucré ont été rapportées, mais une relation causale avec le médicament n'a pas été établie.

Effets métaboliques

Le furosémide peut causer une hyperglycémie et une glycosurie, possiblement résultant d'une hypokaliémie, chez les patients ayant une prédisposition au diabète. Le traitement par du furosémide a occasionnellement causé une détérioration dans les cas de diabète reconnu ou a mis en évidence un diabète sucré latent.

Effets sur le système nerveux

Les effets adverses du furosémide sur le système nerveux incluent des étourdissements, des sensations ébrieuses, des vertiges, des maux de tête, de la xanthopsie, une vision floue et de la paresthésie.

Effets hématologiques

Anémie, éosinophilie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie (avec purpura) se sont produites chez des patients recevant du furosémide. De plus, de rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique qui ont répondu au traitement ont été rapportés.

Réactions dermatologiques et d'hypersensibilité

Des effets adverses dermatologiques et d'hypersensibilité au furosémide incluent du purpura, de la photosensibilité, des éruptions cutanées, de l'urticaire, du prurit, de la dermatite exfoliative, de l'érythème polymorphe, de l'épidermolyse bulleuse simple et de l'angéite nécrosante (angéite, angéite cutanée). Les patients ayant une sensibilité connue aux sulfonamides peuvent démontrer des réactions allergiques au furosémide.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves pouvant aller jusqu'au choc ont été observées en de rares occasions.

Effets locaux

De la thrombophlébite et des embolies ont été rapportées lors de l'administration intraveineuse.

Effets endocriniens

Il a été démontré que le furosémide, en haute concentration, peut inhiber la liaison du T4 dans le plasma. Bien que la signification de ces découvertes n'ait pas encore été établie, un tel effet peut être un facteur dans la contribution au développement d'un bas niveau de T4 lors de maladies graves.

Autres réactions indésirables

D'autres réactions indésirables du furosémide incluent une transpiration augmentée, une faiblesse, de l'agitation, des spasmes musculaires, des spasmes urinaires de la vessie et de l'urination fréquente. Des spasmes de la vessie peuvent être causés par la formation de cristaux contenant du calcium dans l'urine.

Un ictère cholestatique intrahépatique et une pancréatite se sont également produits chez des patients recevant du furosémide. Le furosémide peut possiblement renforcer ou activer un lupus érythémateux systémique.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé avec l'utilisation d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance via l'une des trois façons suivantes :

-
- **En ligne: www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
 - **Téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345**
 - **Compléter un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :**
 - **Par télécopie sans frais à 1-866-678-6789, ou**
 - **par courrier ordinaire à : Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Case postale 0701D
 Ottawa, Ontario
 K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance ainsi que les guides concernant le signalement d'effets adverses sont disponibles sur le site web de MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information concernant la gestion d'effets adverses, veuillez contacter votre médecin. À noter que le programme Canada Vigilance ne donne pas de renseignements médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Déshydratation, déplétion électrolytique et hypotension peuvent être causées par un surdosage ou une ingestion accidentelle. Chez les patients cirrhotiques, le surdosage peut précipiter un coma hépatique.

Traitement

Arrêter le traitement. Remplacez les pertes de liquide et d'électrolytes excessives. Les concentrations d'électrolytes sériques, le taux de dioxyde de carbone et la pression artérielle doivent être mesurés fréquemment. Un drainage adéquat doit être assuré chez les patients qui présentent une obstruction de la vessie (comme dans les cas d'hypertrophie de la prostate). Le furosémide n'est pas éliminé par hémodialyse.

Pour la gestion d'un surdosage soupçonné à un médicament, contacter votre centre régional antipoison.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Furosemide Spécial Injection ne doit pas être ajouté dans une tubulure de solution de perfusion courante. Il ne doit pas être mélangé avec aucun autre médicament dans la bouteille d'infusion.

Ne pas administrer si la solution est jaune.

Pour une perfusion intraveineuse, le furosémide doit être dilué avec une solution de perfusion de chlorure de sodium 0,9 %, de lactate de Ringer's ou de dextrose 5 %. Le furosémide peut précipiter et est incompatible avec les solutions dans lesquelles le pH résultant est moins de 5,5. Des mélanges intraveineux de Furosemide Spécial Injection devraient être utilisés dans les 24 heures suivant leur préparation.

Ce médicament doit être administré comme infusion contrôlée à une vitesse n'excédant pas 4 mg/minute chez l'adulte.

Les variations de la pression artérielle doivent être étroitement surveillées lorsque le furosémide est utilisé avec d'autres médicaments antihypertenseurs, en particulier pendant le traitement initial. La posologie des autres agents doit être réduite d'au moins 50 % dès que le furosémide est ajouté au régime pour éviter une chute excessive de la pression artérielle. Comme la pression artérielle diminue à cause de l'effet potentialisateur du furosémide, une nouvelle réduction de la posologie ou même l'arrêt de la prise des autres antihypertenseurs peuvent être nécessaires.

L'administration parentérale de furosémide doit être remplacée par un traitement oral le plus tôt possible.

Lorsque le furosémide est administré en fortes doses, une attention particulière doit être donnée aux points suivants :

- si le patient est en choc, l'hypovolémie et l'hypotension doivent être corrigées par des mesures appropriées avant de débiter le traitement ;
- toute anomalie sérieuse des électrolytes sériques ou de l'équilibre acido-basique doit être préalablement corrigée ;
- lors du traitement de patients ayant des conditions qui interféreront avec la miction, tels que l'hypertrophie prostatique ou des troubles de conscience, il est absolument essentiel d'assurer un drainage urinaire libre ;
- à cause de grandes variations imprévisibles des réponses individuelles, il est important d'ajuster le dosage selon les besoins individuels ;
- une fois que l'augmentation désirée de la production urinaire a débuté, un équilibre précis de l'entrée et la sortie de l'eau doit être maintenu pour la durée du

traitement afin d'éviter une hypovolémie ou une hypotension. Un remplacement électrolytique attentif est également nécessaire.

Dosage

Furosémide Spécial Injection est prévu exclusivement pour des patients sélectionnés ayant une filtration glomérulaire sévèrement atteinte (taux de filtration glomérulaire de moins de 20 mL/minute, mais plus de 5 mL/minute) qui n'ont pas répondu aux doses conventionnelles de furosémide.

Lorsque des perfusions de furosémide à dose élevée sont utilisées, le dosage doit être individualisé selon la réponse du patient, en titrant la posologie de façon à avoir un effet thérapeutique maximal en utilisant la dose effective la plus petite ; le patient doit être étroitement surveillé pendant le traitement.

La posologie de Furosemide Spécial Injection donnée ci-dessous est pour les adultes seulement. Le dosage pour les enfants n'a pas encore été déterminé. L'administration de doses importantes de furosémide chez les enfants a été associée à une surdité permanente (voir **MISES EN GARDE**).

Si les doses conventionnelles (40 à 80 mg par voie intraveineuse) ne réussissent pas à produire une diurèse adéquate à l'intérieur de 30 minutes, un traitement par perfusion de Furosemide Spécial Injection 250 mg peut être initié.

Dose initiale

250 mg (fiole de 25 mL) mélangé avec 250 mL d'une solution adéquate (voir ci-dessus) est administré sous perfusion intraveineuse à un taux n'excédant pas 4 mg/minute. (Le temps d'infusion pour 275 mL est d'environ une heure.)

Dose additionnelle

Si la dose initiale ne produit pas une augmentation adéquate (au moins 40 à 50 mL par heure) de production urinaire, une seconde infusion de 500 mg (diluée de façon appropriée) doit être commencée une heure après la conclusion de la première. La durée de l'infusion est déterminée par un taux maximal de 4 mg de furosémide par minute.

Pour des patients hypovolémiques, il est recommandé d'administrer Furosemide Spécial Injection non-dilué, ou dans un volume adéquat (e.g. 250 mg dans 50 mL) de perfusion afin d'éviter le risque d'hyperhydratation. **Les perfusions intraveineuses de la solution non-diluée doivent être administrées à l'aide d'un dispositif d'administration électronique précis afin de s'assurer que la limite supérieure de 4 mg de furosémide (0,4 mL) par minute n'est pas dépassée.**

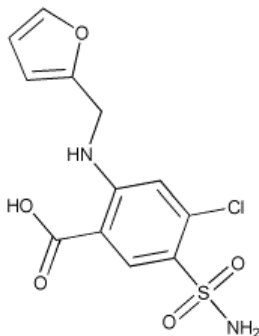
Si une réponse diurétique satisfaisante est atteinte (40 à 50 mL/heure), la dose efficace peut être répétée toutes les 24 heures. Cependant, une dose maximale de 1000 mg de Furosemide Spécial Injection ne doit pas être dépassée.

Le critère d'une dose optimale est une production urinaire d'environ 2,5 litres par jour.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Furosémide
Nom chimique : acide 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilique.
Formule structurelle :



Formule moléculaire : $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$
Poids moléculaire : 330,8 g/mol
Description : Poudre cristalline blanche à jaunâtre soluble dans l'acétone, le diméthylformamide, les alcalins dilués et l'éthanol, légèrement soluble dans l'eau et possédant un point de fusion de 202 à 205°C (avec décomposition).

COMPOSITION

Chaque mL de Furosémide Spécial Injection contient 10 mg de furosémide, de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et de l'eau pour injection.

STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Entreposer entre 15-30°C. Jeter toute portion inutilisée.

Sans agent de conservation.

DISPONIBILITÉ

Furosemide Spécial Injection est disponible en fioles ambrées de 25 mL, boîte de 10 fioles.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie rénale : Chez le chien, la diurèse et l'excrétion de sodium ont été induites par le furosémide suivant l'administration de doses de 0,125 mg/kg par voie intraveineuse ou 0,5 mg/kg par voie orale ; les effets maximaux ont été obtenus à des doses de 12,5 et 25 mg/kg, respectivement. Une excrétion augmentée de potassium a seulement été observée à des doses excédant 1 mg/kg. Le début de l'action était rapide après les deux modes d'administration. La durée d'action est approximativement deux heures après l'administration intraveineuse et quatre heures après l'administration orale, respectivement.

Le furosémide est efficace après son administration dans l'artère rénale, indiquant que son action est directement sur le rein. Chez l'humain, la diurèse par le furosémide résulte en une excrétion augmentée de sodium, de chlorure, de potassium, d'hydrogène, de calcium, de magnésium, d'ammonium, de bicarbonate et possiblement de phosphate ; l'excrétion urinaire totale de catécholamine est également augmentée. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, la réponse diurétique est similaire qu'il s'agisse d'une administration orale ou intraveineuse de doses équivalentes de furosémide. Cependant, lors d'une étude chez des patients urémiques, la diurèse et l'excrétion urinaire de sodium et de potassium étaient plus élevées après l'administration IV de furosémide qu'après des doses orales équivalentes.

TOXICOLOGIE

(Voir la monographie de produit existante pour le furosémide à faible dose).

Toxicité aigue

Espèce	DL₅₀ intraveineuse
Souris	300 mg/kg
Rats adultes	700 mg/kg

Les signes de toxicité incluent un effondrement vasomoteur, parfois accompagné de convulsions légères. Les survivants ont souvent montré des signes de déshydratation et de déplétion électrolytique. La plupart des animaux démontraient une activité motrice réduite, une faiblesse musculaire, de l'ataxie et de la bradypnée.

Le furosémide a été rapporté comme étant plus toxique chez les nouveau-nés que chez les rats adultes.

Toxicité chronique

Rats

Une étude d'un an a été complétée sur 100 rats albinos à des doses de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/jour administrées par voie orale. Soixante-seize rats ont survécu pendant une année. Dix rats des deux groupes ayant des doses plus élevées sont morts à l'intérieur des dix premiers jours de l'étude. Des sécrétions oculaires, de la léthargie, de l'anorexie, de la dyspnée et une perte de poids ont été observées chez les animaux recevant des doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg. Un décès dans le groupe de 100 mg/kg, deux décès dans le groupe de 200 mg/kg et dix décès dans le groupe de 400 mg/kg se sont produits. L'examen histologique des animaux morts au début de l'étude a démontré une dégénération importante des fibres myocardiques avec infiltration et des foyers nécrotiques cohérents avec un débalancement électrolytique sévère ont été observés.

Une augmentation significative, relative à la dose, du poids relatif de reins a été observée. La modification pathologique la plus régulièrement observée dans le rein était une dégénérescence de l'épithélium tubulaire manifesté par un gonflement des cellules ainsi qu'une densité cytoplasmique augmentée. Cette lésion a été le plus souvent observée dans les deux groupes à doses élevées, mais rarement dans les autres groupes. Occasionnellement, des foyers de nécrose de l'épithélium et une diminution de la taille des cellules étaient évidents, en plus de l'accumulation de matériel calcifié. Ces changements sont considérés comme étant consistants avec une néphropathie due à une déficience en potassium.

Chiens

Dans une étude de six mois, dix-huit chiens beagle sur vingt ont survécu à des doses orales quotidiennes de 0, 10, 30, 100 et 350 mg/kg. Dans le groupe dans lequel la plus grande dose était administrée, la concentration de glucose sanguin et d'azote uréique était élevée; deux des quatre chiens de ce groupe sont morts. La plus forte dose a ensuite été réduite à 250 mg/kg. Ces dernières se sont stabilisées lors de l'arrêt du traitement. Les résultats d'analyse de l'urine sont demeurés normaux tout au long de l'étude, mise à part le volume urinaire et les concentrations urinaires de créatinine et d'électrolytes. Ces changements sont conformes avec l'action des médicaments diurétiques.

Les observations pathologiques les plus souvent observées étaient des lésions rénales qui consistaient en une calcification et une scarification du parenchyme rénal à toutes les doses supérieures à 10 mg/kg. La capsule rénale au-dessus de ces lésions était quelquefois striée de vaisseaux lymphatiques très fortement élargis avec un épaissement de la paroi. Aucun effet significatif ou constant sur le poids de l'organe n'a été observé.

Singes

Lors d'une étude de 12 mois chez des singes rhésus, des doses orales quotidiennes de 27 mg/kg et 60 mg/kg de furosémide ont fourni des résultats pathologiques qui se

composaient d'une dilatation des tubules contournés avec la présence de cylindre chez 3 des 20 animaux ayant reçu une dose de 27 mg/kg et chez 6 des 9 animaux ayant reçu une dose de 60 mg/kg. Ces lésions ont été considérées comme étant liées à l'administration du médicament.

Études sur la reproduction et tératologiques :

Des études de reproduction et tératologiques ont été réalisées chez des souris, des rats, des lapins, des chats, des chiens et des singes. Sauf chez la souris et le lapin, aucune anomalie attribuable au furosémide n'a été détectée. Le furosémide a causé des décès maternels et des avortements inexplicables chez le lapin à la dose quotidienne de 50 mg/kg (environ trois fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain de 1000 mg par voie orale) lorsqu'il est administré entre les jours 12 à 17 de la gestation. Dans une autre étude effectuée chez le lapin, une dose de 25 mg/kg a causé des décès maternels et des avortements. Dans une troisième étude, aucune des lapines gravides n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données de ces études indiquent une létalité fœtale qui peut précéder les décès maternels.

Les résultats d'une étude chez la souris et de l'une des trois études chez le lapin ont également montré une incidence accrue de distension du bassinet du rein et, dans certains cas, des uretères chez les fœtus provenant de mères traitées par rapport aux fœtus du groupe témoin.

Le furosémide n'a pas présenté d'effet tératogène sur les chiens ou les rats.

Études d'irritation : Des injections intraveineuses et intramusculaires de 0,1 mL de furosémide injectable étaient administrées deux fois par jour chez les lapins pesant entre 1500 et 3000 g lors de cinq jours consécutifs.

Chez les animaux ayant reçu une injection intraveineuse, une augmentation légère de la taille et de la rougeur de la veine ayant reçue l'injection a été observée en plus d'un léger œdème de l'oreille.

De la rougeur au point d'injection a été observé chez les animaux injectés par voie intramusculaire.

RÉFÉRENCES

- 1) American Hospital Formulary Service, Drug Information, 1988: Furosemide Monograph, pp.1456-1460.
- 2) Birtch AG, Zakheim RM, Jones LG, Barger AC. Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. *Circulation Research*, 1967; XXI: 869-878.
- 3) Brenner BM, Keimowitz RI, Wright FS, Berliner RW. An inhibitory effect of furosemide on sodium reabsorption by the proximal tubule of the rat nephron. *J Clin Investigation*, 1969; 48: 290-300.
- 4) Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose furosemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol*, 1981; 15: 90-96.
- 5) Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 1989. Furosemide Monograph, pp. 414-415.
- 6) Hook JB, Blatt AH, Brody MJ, Williamson HE. Effects of several saluretic-diuretic agents on renal hemodynamics. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*, 1966; 154(3): 667-673.
- 7) Knoben JE, Anderson PO. Handbook of clinical drug data. Fifth edition, 1983: 518-520.
- 8) Kuhnel HJ, Gunther K, Stein G, Hoffmann-Traeger A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose furosemide in patients with chronic renal failure or nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharm Tox*, 1987; 25: 616-621.
- 9) Morelli OH, Moledo LI, Alanis E, Gaston OL, Terzaghi O. Acute effects of high dose furosemide in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J*, 1971; April Suppl: 29-35.
- 10) Morrin PAF, The effect of furosemide, a new diuretic agent, on renal concentrating and diluting mechanisms. *Can J Physiology & Pharmacology*, 1966; 44: 129-137.
- 11) Ogiso T, Iwaki M, Konishi Y. Effect of furosemide on plasma clearance, anticoagulant effect and protein binding of warfarin in rats. *J Pharm Dyn*, 1982; 5: 829-840.

- 12) Quick, CA, Hoppe W. Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol*, 1975; 84: 94-101.
- 13) Stein JH, Wilson CB, Kirkendall WM. Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J Lab & Clin Med*, 1968; 7 (4): 654-665.
- 14) Stockgit JR, Lim CF, Barlow JW, Stevens V, Topliss DJ, Wynne KN. High concentrations of furosemide inhibit serum binding and thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 59: 62-66.
- 15) Monographie de Furosémide Spécial, Sandoz Canada Inc., Numéro de contrôle 153154, Date de révision : 6 septembre 2012.