

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **Pr FUROSEMIDE INJECTION (Furosémide)**

**10 mg/mL**

**Stérile**

**Standard Oméga**

**Diurétique**

Laboratoires Oméga Limitée  
11 177 rue Hamon  
Montréal, Canada  
H3M 3E4

Date de révision:  
10 avril 2013

Numéro de contrôle: 157636

**Pr FUROSEMIDE INJECTION**  
**(10 mg/mL)**

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**  
**Diurétique**

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le furosémide ne possède aucun effet pharmacologique significatif autre que sur la fonction rénale.

**Pharmacologie rénale**

Chez les chiens, les propriétés diurétiques du furosémide ont été démontrées. La diurèse et l'extraction de sodium furent induites par des doses de 0,125 mg/kg administrées par voie intraveineuse ou 0,5 mg/kg administrées par voie orale.

L'excrétion maximale d'eau et de sodium est obtenue par des doses orales et intraveineuses de 12,5 et 25 mg/kg, respectivement. L'excrétion accrue de potassium peut seulement être démontrée par des doses excédant 1 mg/kg. Son action est rapide après l'administration intraveineuse et orale et sa durée d'action est approximativement 2 et 4 heures, respectivement.

Le furosémide exerce son action diurétique immédiatement après son administration par voie intraveineuse et est efficace unilatéralement lorsqu'injecté dans une artère rénale. Son action est donc directement sur le rein. La réponse diurétique est immédiate et relativement brève. Lors de la réponse diurétique maximale, 30 à 40 % de la charge sodique filtrée peut être excrétée, avec du potassium et du chlorure comme anion principal. Le furosémide augmente le rendement potassique en raison de l'augmentation de la sécrétion potassique distale.

Son action diurétique est indépendante des changements de la balance acido-basique.

Lors d'acidose ou d'alcalose, la réponse diurétique produit une chlorurèse sans augmentation de l'excrétion de bicarbonates. Il n'est pas un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Se basant sur les changements au niveau de la production d'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption sodique dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Cependant, les sites d'action proximaux sont également impliqués, tel que déterminé lors de microponctions. Une inhibition partielle de la réabsorption sodique dans le tubule distal est également possible. Il diminue également l'excrétion urinaire d'acide urique et une administration prolongée peut causer une hyperuricémie. Puisque l'urate est transporté dans le tubule proximal, l'effet de la drogue sur l'excrétion d'acide urique suggère, en outre, un site d'action au niveau du tubule proximal.

L'administration du furosémide peut induire une alcalose métabolique extracellulaire, principalement à cause de la perte disproportionnée de chlorure, mais aussi, en partie, due à une déplétion potassique variable.

### **Métabolisme et excrétion**

Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques.

Suivant l'administration intraveineuse de la drogue, la diurèse se produit à l'intérieur de 30 minutes et la durée d'action est d'environ 2 heures.

L'excrétion urinaire est accomplie par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire proximale. Une petite fraction est métabolisée par le clivage de la chaîne latérale.

### **Action**

Des études sur des animaux utilisant des méthodes de la diurèse interrompue et de microponction ont démontré que le furosémide inhibe la réabsorption sodique dans la branche ascendante de l'anse de Henle ainsi que dans les tubules proximaux et distaux.

L'action du furosémide sur le tubule distal est indépendante de tout effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique ou l'aldostérone.

Le furosémide peut promouvoir une diurèse dans les cas où d'autres diurétiques se sont montrés inefficaces.

## **INDICATIONS**

Furosémide Injection est indiqué lorsqu'une action rapide et une diurèse intense sont souhaitées (p. ex. œdème pulmonaire aigu, œdème cérébral), et lorsqu'un traitement oral est exclus à cause d'une interférence avec l'absorption intestinale ou pour d'autres raisons. Furosémide Injection est généralement administré aux patients hospitalisés ou aux patients en clinique externe. En cas d'urgence en dehors de ces cadres, on devrait s'assurer que la dose recommandée est minutieusement respectée et que le patient est gardé sous étroite surveillance.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Furosémide Injection est contre-indiqué chez les patients atteints d'oligoanurie. Si une augmentation d'azotémie ou oligurie se produit lors de traitement pour une maladie rénale progressive, discontinuer le furosémide.

Dans les cas de coma hépatique, de pré-coma ou de conditions produisant une déplétion d'électrolytes, un traitement par du furosémide ne devrait pas être débuté jusqu'à ce que la condition sous-jacente soit corrigée ou améliorée.

Furosémide Injection est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au furosémide, aux dérivés des sulfamides ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **COMPOSITION** de la monographie de produit. Les patients allergiques aux sulfamides (p. ex., antibiotiques sulfamidés ou sulfonylurées) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide.

Une hypokaliémie, une hyponatrémie, une hypovolémie, une déshydratation ou une hypotension sévère doit être perçue comme une contre-indication jusqu'à ce que les électrolytes sériques, le bilan hydrique et la pression sanguine aient été restaurés à leurs niveaux normaux.

Puisque le furosémide peut être capable de déplacer la bilirubine de l'albumine, du moins *in vitro*, il ne devrait pas être administré aux nouveau-nés ictériques ou à des enfants atteints de maladie (e.g. incompatibilité Rh, ictère familial non-hémolytique, etc.) ayant le potentiel de causer une hyperbilirubinémie et possiblement une kernictère.

### **MISES EN GARDE**

**Furosémide Injection doit être administré sous supervision médicale stricte et seulement à l'intérieur d'un environnement hospitalier. Le furosémide est une drogue efficace qui, si administré en quantités excessives, peut causer une diurèse intense ainsi qu'une déplétion d'eau et d'électrolytes. Une supervision médicale minutieuse est donc requise ; la dose et la posologie doivent être ajustées selon les besoins individuels du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**Furosémide Injection, administré en doses allant jusqu'à 100 mg, doit être injecté lentement (1 à 2 minutes) si administré par voie intraveineuse.**

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 souffrant d'hypoprotéïnémie ou ayant une fonction rénale sévèrement réduite 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 drogues connues comme étant ototoxiques. Comme la

prise de ces agents peut causer des lésions irréversibles, leur emploi en concomitance avec le furosémide ne doit être envisagé qu'en présence d'une raison médicale incontestable.

Le potentiel tératogène et embryotoxique de furosémide chez l'être humain n'est pas connu. Puisque le furosémide a démontré la capacité de produire des anomalies fœtales dans des études de reproduction animale, il ne devrait pas être administré chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer à moins que les bénéfices chez le patient dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Le traitement durant la grossesse exige 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 de ses dérivés chez des patients traités par du furosémide et il est conseillé 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 car des altérations rapides du bilan hydrique et de l'équilibre électrolytique et un traitement par diurétique peuvent être liés 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.

Des calcifications rénales se sont produites chez des nourrissons très prématurés traités au furosémide par voie IV pour de l'œdème causé par une perméabilité du canal artériel et par une maladie des membranes hyalines. L'administration de furosémide à des prématurés peut précipiter l'apparition d'une néphrocalcinose et d'une lithiase rénale. Si un traitement diurétique par le furosémide est administré à des prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire durant les premières semaines de vie, il peut intensifier le risque de persistance du canal artériel.

## 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. Un suivi fréquent du contenu électrolytique sérique et du CO<sub>2</sub> devrait être complété pendant le traitement. Il est essentiel de combler les pertes électrolytiques et maintenir l'équilibre hydrique afin d'éviter tout risque de déplétion électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie), d'hypovolémie ou d'hypotension.

Lors d'une thérapie à long terme, une diète élevée en potassium est recommandée. Les suppléments de potassium peuvent être requis spécialement lorsque des doses élevées sont administrées lors de périodes prolongées. Dans certains cas, la présence d'un déséquilibre électrolytique (notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peut accroître la toxicité d'autres médicaments tels que les préparations digitaliques et les agents provoquant un syndrome de l'allongement de l'intervalle QT. Une attention particulière portée 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 diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par le furosémide peut être nécessaire.

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

Le furosémide peut diminuer la concentration calcique sérique et de rares cas de tétanie ont été rapportés. Les concentrations de calcium devraient être surveillées périodiquement.

Chez les enfants, une envie de déféquer, des plaintes de douleurs abdominales et des crampes ont été rapportées après l'administration intraveineuse de furosémide. Ces symptômes peuvent être associés à une faible concentration calcique sérique et/ou un faible ratio calcium:protéine.

Des vérifications périodiques de l'urine et du glucose sanguin devraient être complétées chez les patients diabétiques et même ceux chez qui on suspecte un diabète latent lorsque le furosémide est administré. Des augmentations du glucose sanguin ainsi que des modifications des tests de la tolérance au glucose avec des anormalités du jeûne et de la glycémie pendant la période postprandiale de deux heures ont été observées. De rares cas d'accélération du développement d'un diabète sucré ont été rapportés.

Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypoprotéïnémie. Un ajustement posologique minutieux s'impose;
- Nourrissons prématurés. Une surveillance de la fonction rénale et la réalisation d'une ultrasonographie rénale sont nécessaires chez ces enfants ;
- Patients ayant un risque accru de subir une chute marquée de la tension artérielle ;
- Patients atteints d'un syndrome hépatorénal.

Une hyperuricémie asymptomatique peut se produire ainsi que, rarement, un développement accéléré de la goutte.

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

Il a été rapporté, dans la littérature, que les diurétiques tels que furosémide peuvent augmenter la néphrotoxicité des céphalosporines. Par conséquent, l'administration concomitante de ces deux agents est donc à éviter.

Les patients recevant des doses élevées de salicylates en conjonction avec du furosémide peuvent être victimes de toxicité due aux salicylates à des doses plus basses à cause d'une compétition au niveau des sites excrétoires du rein.

Des études cliniques ont démontré que l'administration d'indométacine peut réduire les effets natriurétiques et antihypertenseurs 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 de patients recevant du furosémide ou vice-versa, le patient devra 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.

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Il a été rapporté que les diurétiques sulfamidés diminuent la réponse des artères à réagir aux amines pressives et augmentent l'effet de la tubocurarine ou des myorelaxants dérivés du curare.

Le furosémide intensifie l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, il faut prendre soin de réduire la dose de ces derniers chez les patients hypertendus qui reçoivent du furosémide pour traiter un œdème. Lorsque le furosémide est employé en association avec des inhibiteurs de l'ECA, en particulier, une hypotension marquée évoluant parfois vers un état de choc peut s'observer. L'administration concomitante de furosémide et d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë.

Le furosémide étant un dérivé des sulfamides, on devrait l'utiliser avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à ces dérivés.

En cas d'utilisation concomitante de laxatifs, il faut tenir compte du risque de déplétion potassique accrue. Les glucocorticoïdes, la carbénoxolone et la réglisse peuvent aussi accroître la déplétion potassique.

On a rapporté, dans la littérature, que les diurétiques comme le furosémide peuvent potentialiser les effets néphrotoxiques de la céphaloridine. Par conséquent, l'administration concomitante de ces deux agents est donc à éviter.

L'administration du furosémide à des diabétiques peut compromettre la maîtrise du diabète. Il peut se révéler nécessaire d'ajuster la posologie de l'antidiabétique.

La clairance rénale du lithium est diminuée chez les patients recevant du furosémide, et il peut s'en suivre des effets toxiques attribuables au lithium.

L'administration simultanée de furosémide et de doses élevées de salicylés peut provoquer une toxicité aux salicylés à des doses inférieures parce que ces 2 substances entrent en concurrence pour les sites excrétoires du rein.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométacine et l'acide acétylsalicylique) peuvent atténuer l'effet du furosémide et peuvent causer une insuffisance rénale chez les patients présentant une hypovolémie préexistante. La probénécide et les médicaments anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) peuvent également atténuer les effets du furosémide.

Des études cliniques ont révélé que l'administration d'indométacine peut réduire l'activité antihypertensive et natriurétique du furosémide chez certains patients. Cet effet résulterait de l'action inhibitrice de l'indométacine sur la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, l'ajout d'indométacine au traitement par le furosémide, ou l'inverse, nécessite une

surveillance étroite du malade afin de s'assurer que l'on obtient bien du furosémide l'effet désiré. Il ne faut pas oublier, lorsque l'on évalue l'activité rénine plasmatique chez l'hypertendu, que l'indométacine inhibe l'effet stimulant du furosémide sur cette activité.

Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide lors des 24 heures suivant la prise d'hydrate de chloral peut provoquer des bouffées vasomotrices, de l'hyperhidrose, de l'agitation, des nausées, une élévation de la tension artérielle et de la tachycardie.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Une déplétion électrolytique peut survenir lors d'un traitement par le furosémide, spécialement chez les patients recevant des doses plus élevées et ayant un apport restreint en sel. Une 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, sudation, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion mentale, météorisme, soif, céphalées, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et troubles du rythme cardiaque (voir **PRÉCAUTIONS**).

Une diurèse trop intense peut provoquer une hypotension orthostatique ou des poussées hypotensives aiguës, lesquelles peuvent à leur tour causer des signes et des symptômes tels qu'une diminution de la concentration et des réactions, une sensation de vertige ou une intolérance orthostatique.

Une diurèse excessive provoquée par l'administration de Furosémide Injection peut, surtout chez les patients âgés, conduire à une déshydratation et à une hypovolémie avec collapsus circulatoire et possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie.

Les réactions d'hypersensibilité au furosémide comprennent le purpura, la photosensibilité, la parasthésie, des éruptions cutanées et de la fièvre. Les réactions d'hypersensibilité

systémique comprennent une vascularite, une néphrite interstitielle et une angéite nécrosante.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (p. ex., avec choc), ont été rapportées en de rares occasions.

Des hausses du taux de transaminases hépatiques ont été signalées.

Des élévations passagères du taux d'azote uréique du sang ont été observées, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Comme c'est le cas pour d'autres diurétiques, il peut se produire une élévation passagère de la créatininémie, de l'uricémie (pouvant occasionner une crise de goutte chez les patients prédisposés), de la cholestérolémie et de la triglycéridémie pendant un traitement par le furosémide.

Au début du traitement, une diurèse excessive peut entraîner, surtout chez les patients âgés, une sensation de pression dans la tête, des étourdissements, une sécheresse buccale ou une vision brouillée.

Les symptômes d'obstruction de la miction (p. ex., chez les patients atteints d'hydronéphrose, d'hypertrophie de la prostate et de sténose urétérale) peuvent devenir manifestes ou s'aggraver durant un traitement par des diurétiques.

Des thrombophlébites et des embolies ont été observées.

Des cas de tinnitus, de surdité réversible et de vertige ont été rapportés suivant l'administration parentérale de furosémide. Des handicaps auditifs sont plus probables chez des patients souffrant d'hypoprotéinémie ou ayant une fonction rénale sévèrement réduite et qui reçoivent de fortes doses de furosémide à un taux excédant 4 mg/minute ou chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments ototoxiques.

Chez les enfants, une envie de déféquer, des douleurs abdominales et des crampes ont été rapportées (**voir PRÉCAUTIONS**).

Une douleur temporaire au site d'injection suivant une injection intramusculaire a été rapportée.

Des effets adwerses gastro-intestinaux du furosémide incluent la nausée, des vomissements et de la diarrhée.

On a observé des cas d'anémie, d'éosinophilie, de leucopénie, de thrombocytopénie (accompagnée de purpura), ainsi que des cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et d'anémie hémolytique.

De la thrombocytopénie hypotensive orthostatique et des embolies ont été observées.

Des cas de paresthésie, de vision floue et de céphalées ont été rapportés.

La diurèse induite par le furosémide peut être associée avec des spasmes à la vessie et une envie d'uriner.

Diverses formes de dermatite (p. ex. des éruptions bulleuses), y compris de l'urticaire, un érythème polymorphe, une dermatite exfoliative, un prurit et une épidermolyse bulleuse ont été rapportées. Le purpura et les éruptions cutanées figurent aussi parmi les réactions dermatologiques au furosémide.

Une hyperuricémie asymptomatique peut survenir ainsi que, rarement, un développement accéléré de la goutte.

Une uricosurie temporaire a été rapportée.

Un ictère cholestatique intrahépatique ainsi qu'une pancréatite se sont également produites lors de l'administration de furosémide chez des patients.

De plus, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées rarement : un goût sucré, brûlements oraux et gastriques et de l'œdème paradoxal.

### **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](http://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 0701E**  
**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](http://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, un surdosage peut précipiter un coma hépatique.

**Traitement :** Arrêter l'administration de la drogue. Instituer immédiatement un traitement de remplacement électrolytique et liquidien. Les électrolytes sériques, le CO<sub>2</sub> et la pression sanguine devraient être mesurés fréquemment. Il faut également assurer une vidange suffisante chez les patients souffrant d'une obstruction vésicale (comme dans le cas d'hypertrophie de la prostate).

Le furosémide n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Ne pas ajouter le furosémide dans les tubulures d'une solution à infusion courante.**

On doit surveiller de près tout changement de la tension artérielle lorsqu'on utilise du furosémide de pair avec d'autres antihypertenseurs, surtout lors du traitement initial. La posologie des autres médicaments doit être réduite d'au moins la moitié dès que le furosémide est ajouté au schéma thérapeutique, afin de prévenir toute chute soudaine de la tension artérielle. À mesure que la tension artérielle diminue sous les effets de potentialisation du furosémide, une diminution additionnelle de la dose des autres antihypertenseurs, ou même l'interruption de leur administration, pourrait se révéler nécessaire.

## **Adultes**

**Œdème** : La dose initiale habituelle est de 20 à 40 mg injectée IM ou IV dans une seule dose. Les injections IV devrait être administrées lentement sur une période de 1 à 2 minutes. Généralement, une diurèse rapide se produit.

Si la réponse diurétique suivant une seule dose de 20 à 40 mg n'est pas satisfaisante, elle peut être augmentée par incréments de 20 mg pas plus tôt que 2 heures après la dose précédente jusqu'à ce que l'effet diurétique désiré soit obtenu. Dose maximale quotidienne : 100 mg. Une fois qu'une dose efficace unique a été déterminée, elle devrait être administrée une ou deux fois par jour.

Une thérapie parentérale par du furosémide doit être remplacée par une thérapie orale dès qu'envisageable.

**Œdème pulmonaire aigu** : Administrer lentement 40 mg IV suivi par une autre dose de 40 mg IV 1 à 1,5 heures plus tard tel qu'indiqué par la condition du patient.

## **Enfants**

Débuter un traitement en milieu hospitalier, chez des patients choisis prudemment, sous étroite observation avec un suivi fréquent des électrolytes sériques.

Ne pas ajouter de furosémide dans les tubulures d'une solution à infusion courante.

La dose initiale doit être entre 0,5 à 1,0 mg/kg de poids corporel. La dose totale quotidienne (administrée en doses séparées par 6 à 12 heures) ne doit pas excéder 2 mg/kg par voie orale ou 1 mg/kg par voie parentérale. Chez les nouveau-nés et chez les enfants prématurés, la dose quotidienne ne doit pas excéder 1 mg/kg.

Il faut adopter une cédule posologique intermittente dès que possible en utilisant la dose effective minimale aux intervalles les plus longs possibles. Une attention particulière à la

concentration potassique est toujours préférable lorsque le furosémide est administré chez les nouveau-nés et chez les enfants.

### **Absorption, métabolisme et excrétion**

L'effet diurétique de furosémide survient dans les 30 minutes après son administration parentérale et sa durée d'action est d'environ 2 heures.

L'excrétion urinaire du furosémide s'accomplit par filtration glomérulaire et par sécrétion au niveau du tube proximal; ceci compte pour environ 2/3 de la dose. Le reste est excrété dans les fèces. Une petite fraction de la dose est métabolisée par bris moléculaire de la chaîne latérale.

La cinétique d'élimination du furosémide est résumée dans le tableau suivant :

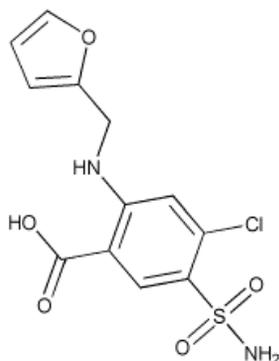
<b>Sujets</b>	Voie d'administration	Dose (mg)	Vitesse d'administration	Excrétion biliaire	Concentration sérique maximale	t <sub>1/2</sub> (h)
Sains	Orale	40	--	10-15%	< 1 mcg/mL	4,0
Sains	IV	40	Bolus	10-15%	2,5 mcg/mL	4,5
Insuffisants rénaux	IV	1000	25 mg/min	60%	53 mcg/mL	13,5
Insuffisants rénaux	IV	1000	4 mg/min	--	29 mcg/mL	--

## INFORMATION PHARMACOLOGIQUE

### Substance médicamenteuse

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

Structure moléculaire:



Formule moléculaire: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  
Poids moléculaire: 330,8 g/mol  
Description: Poudre cristalline blanche ou jaunâtre soluble dans l'acétone, le diméthylformamide, les alcalins dilués et l'éthanol, peu soluble dans l'eau et possédant un point de fusion de 202 à 205°C (avec décomposition).

## COMPOSITION

Chaque mL de Furosémide Injection sans conservatif contient: furosémide 10 mg, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

## STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Entreposer à température de la pièce (15-30°C). Protéger de la lumière.

## DISPONIBILITÉ

Furosémide Injection sans conservatif est disponible dans des fioles ambrées à usage unique de 2 mL et 4 mL, dans des boîtes de 10 fioles.

## TOXICOLOGIE

### Aiguë

Chez la souris, les DL<sub>50</sub> après une injection IV ou IM sont de 528 and > 250 mg/kg de poids corporel, respectivement. Chez le rat, les DL<sub>50</sub> sont de > 200 et > 66,6 mg/kg, respectivement.

La plupart des animaux ont démontré 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 ratons que les rats adultes.

### Toxicité chronique

#### Rats

Une étude d'un an a été complétée sur 100 rats Wistar à des doses de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. La drogue était administrée par intubation gastrique sous forme de suspension aqueuse.

Des décharges 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.

Une augmentation significative du poids relatif des reins liée à la dose a été observée. Des lésions cardiaques et hépatiques, liées au furosémide, ont été observées.

Des examens histologiques du myocarde ont révélé une fibrose sévère localisée, semblable à une fibrose induite par une déficience en potassium.

La modification pathologique la plus régulièrement observée dans le rein était une dégénérescence de l'épithélium tubulaire manifestée par des cellules gonflées ayant un cytoplasme plus dense.

Une nécrose focale de l'épithélium et une taille réduite des cellules étaient parfois évidentes, tout comme était l'accumulation de matière calcifiée. Ces changements étaient considérés comme compatibles avec la néphropathie relative à un déficit en potassium.

## **Chiens**

Dans une étude de 6 mois, 20 chiens beagle ont été traités par des doses orales quotidiennes de 0, 10, 30, 100 et 350 mg/kg.

La dose la plus élevée a été réduite à 250 mg/kg après le décès de deux des quatre chiens de ce groupe.

Les concentrations de glucose sanguin et d'azote uréique étaient élevées chez les animaux traités par les doses élevées. Ces niveaux se sont stabilisés après l'arrêt du traitement. Les résultats d'analyse de l'urine sont demeurés normaux pendant toute l'étude mise à part le

volume urinaire et la concentration de créatinine et d'électrolytes de l'urine. Ces changements correspondent à l'action des drogues diurétiques.

Aucun effet significatif ou régulier sur le poids des organes n'a été observé. Les pathologies 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 montrait parfois des vaisseaux lymphatiques remarquablement grossis avec des parois épaissies.

Dans une étude de 12 mois réalisée sur des singes Rhésus, des doses orales quotidiennes de furosémide de 27 mg/kg et de 60 mg/kg ont mené à des observations pathologiques consistant en tubules entortillés et dilatés avec cylindres chez 3 de 20 animaux recevant 27 mg/kg et chez 6 de 9 animaux recevant 60 mg/kg. Ces lésions étaient considérées comme liées au médicament.

### **Étude reproductives et tératologiques**

Des études de reproduction et de tératologie ont été effectuées chez des souris, des rats, des lapins, des chats, des chiens et des singes. À l'exception des souris et des lapins, aucune anomalie attribuable au furosémide n'a été détectée.

Le furosémide a causé des avortements et des décès maternels inexplicables chez les lapins à une dose quotidienne de 50 mg/kg (environ le triple de la dose quotidienne maximale recommandée pour les humains, soit 1 000 mg oralement) lorsqu'administrée entre les jours 12 à 17 de la gestation. Dans une autre étude effectuée chez les lapins, une dose de 25 mg/kg a causé des avortements et des décès maternels. Dans une troisième étude, aucune des lapines enceintes n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données tirées des études susvisées indiquent une létalité fœtale qui peut précéder des décès maternels.

Les résultats tirés d'une étude sur les souris et d'une des trois études sur les lapins ont également montré une incidence accrue de distension du bassin rénal et, dans certains cas,

des uretères de fœtus provenant de mères traitées par rapport à l'incidence de fœtus provenant du groupe témoin.

**Étude d'irritation:** Des injections intraveineuses et intramusculaires de 0,1 mL de furosémide injectable étaient administré deux fois par jour à des lapins pesant entre 1500 g et 3000 g pendant 5 jours.

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 tubeule 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 Furosemide Injection USP, Sandoz Canada Inc., Numéro de contrôle # 152509, Date de révision : 6 septembre 2012.