

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FUROSEMIDE
(furosémide)

Comprimés de 20 mg, 40 mg et 80 mg

Diurétique

Sanis Health Inc.

333 Champlain Street, Suite 102

Dieppe, New Brunswick

E1A 1P2

www.sanis.com

DATE DE RÉVISION :

Le 5 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 182015

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr} FUROSEMIDE

(furosémide)

Comprimés de 20 mg, 40 mg et 80 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Diurétique

MODE D'ACTION

FUROSEMIDE (furosémide) est un diurétique puissant qui inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, plus précisément au niveau des tubes contournés proximaux et distaux.

L'action du furosémide au niveau du tube distal est indépendante de l'anhydrase carbonique ou de l'action inhibitrice de l'aldostérone.

La diurèse commence dans l'heure qui suit l'administration orale du médicament, et l'effet maximal de ce dernier, qui dure entre 6 et 8 heures, s'observe entre 1 et 2 heures après l'administration.

INDICATIONS

FUROSEMIDE (furosémide) est indiqué pour le traitement de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose de foie, à la néphrose et à la néphrite chronique, de même que pour la prise en charge d'autres états œdémateux justiciables d'un traitement diurétique. Le furosémide peut aussi être utilisé seul pour maîtriser une hypertension modérée, ou, dans les cas plus graves, en association avec un autre antihypertenseur. Toutefois, lorsque l'hypertension ne peut être maîtrisée adéquatement par l'emploi de thiazides, il y a peu de chances que l'administration de furosémide seul y parvienne.

CONTRE-INDICATIONS

FUROSEMIDE (furosémide) est contre-indiqué en cas d'arrêt complet de la fonction rénale. Son administration doit en outre être interrompue en cas d'hyperazotémie ou d'oligurie progressives durant le traitement d'une néphropathie évolutive. En cas de coma hépatique ou d'état comportant une déplétion électrolytique, le traitement ne doit commencer que lorsque l'état sous-

jaçant s'est amélioré ou a été corrigé. Le furosémide est également contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents connus d'hypersensibilité à ce médicament.

Étant donné que le furosémide peut déplacer la bilirubine de l'albumine, à tout le moins *in vitro*, cet agent ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés atteints de jaunisse ou chez ceux qui souffrent d'une maladie (p. ex., incompatibilité Rh, ictère familial non hémolytique, etc.) susceptible d'entraîner une hyperbilirubinémie ou un ictère nucléaire.

MISES EN GARDE

FUROSEMIDE (FUROSÉMIDE) EST UN DIURÉTIQUE PUISSANT QUI PEUT ENTRAÎNER UNE DIURÈSE MARQUÉE ACCOMPAGNÉE D'UNE DÉPLÉTION HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE EN CAS D'ADMINISTRATION D'UNE DOSE EXCESSIVE. L'ADMINISTRATION DE CET AGENT REQUIERT DONC UNE SURVEILLANCE MÉDICALE ÉTROITE AINSI QU'UN AJUSTEMENT DE LA DOSE ET DE L'HORAIRE POSOLOGIQUE EN FONCTION DES BESOINS INDIVIDUELS DU PATIENT (VOIR POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme on ignore, le cas échéant, le potentiel tératogène et embryotoxique du furosémide chez l'être humain, ce médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse ni être administré aux femmes en âge de procréer, sauf si de l'avis du médecin traitant, les avantages pour la patiente dépassent les risques pour le fœtus (voir ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE).

On a signalé que le furosémide se retrouve dans le lait maternel, aussi les mères qui reçoivent ce médicament doivent-elles envisager d'allaiter leur nourrisson autrement qu'en lui donnant le sein.

Les sulfonamides diurétiques, a-t-on signalé, diminuent la réactivité des artères aux amines pressives et augmentent les effets de la tubocurarine. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on administre un agent ou un dérivé curarisant à un patient sous furosémide. Du reste, l'administration du furosémide doit être interrompue une semaine avant toute chirurgie non urgente.

PRÉCAUTIONS

Une déshydratation et une réduction du volume vasculaire avec collapsus circulatoire et risque de thrombose ou d'embolie vasculaires peuvent survenir si la diurèse induite par FUROSEMIDE (furosémide) est excessive, en particulier dans le cas des patients âgés. Le furosémide peut causer une déplétion électrolytique, c'est pourquoi son administration requiert que l'on mesure fréquemment les électrolytes et le CO₂ sériques au cours des premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, et que l'on corrige toute anomalie de ces paramètres ou qu'on interrompe le traitement temporairement, le cas échéant.

Une administration de suppléments de potassium peut être nécessaire lors du traitement, en particulier chez les patients qui reçoivent de fortes doses pendant une période prolongée. Il faut

du reste surveiller attentivement les taux de potassium chez les patients qui reçoivent des glucosides digitaliques ou des stéroïdes entraînant une déplétion du potassium, ou encore chez les nourrissons et les enfants. Certaines circonstances peuvent nécessiter l'administration de suppléments de potassium ou encore une diminution de la dose de furosémide, voire l'interruption du traitement.

Il peut être utile d'hospitaliser les patients souffrant de cirrhose hépatique avec ascite avant d'amorcer un traitement par le furosémide. En effet, une variation soudaine de l'équilibre hydro-électrolytique peut précipiter un coma hépatique chez les patients souffrant de cirrhose, raison pour laquelle une surveillance rigoureuse s'impose durant la période de diurèse. L'administration d'un supplément de potassium sous forme de chlorure et, au besoin, d'un antagoniste de l'aldostérone peut être utile pour prévenir l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique.

Étant donné qu'une restriction sodée stricte favorise et l'hyponatrémie et l'hypokaliémie, pareille restriction n'est pas recommandée chez les patients sous furosémide.

Le furosémide peut abaisser les taux de calcium sérique et de rares cas de tétanie ont été signalés. Pour cette raison, on recommande de mesurer périodiquement les taux de calcium sérique.

On recommande de mesurer périodiquement la glycosurie et la glycémie chez les diabétiques qui reçoivent du furosémide, ainsi que chez les patients chez qui on soupçonne la présence d'un diabète latent. Des cas d'augmentation du taux de glucose sanguin ainsi que d'altération de la tolérance au glucose accompagnée d'anomalies de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures ont été signalés. Ont également été signalés de rares cas de précipitation du diabète.

Vu la possibilité d'une augmentation réversible de l'azote uréique du sang, on recommande de mesurer ce paramètre fréquemment pendant le traitement.

Une hyperuricémie peut survenir durant le traitement par le furosémide et, dans de rares cas, celle-ci peut précipiter une crise de goutte.

L'administration de furosémide aux patients dont l'hypertension est traitée à l'aide d'antihypertenseurs commande une réduction de la dose de ces agents, car ce diurétique potentialise les effets hypotenseurs des antihypertenseurs.

De récentes données laissent penser que le furosémide pourrait accentuer les propriétés néphrotoxiques de la céphaloridine, aussi l'administration concomitante de ces deux agents devrait-elle être évitée.

L'indométhacine peut réduire les effets natriurétique et antihypertenseur du furosémide. Elle peut également modifier les taux de rénine plasmatique et l'excrétion de l'aldostérone, phénomène que l'on doit garder à l'esprit lorsqu'on évalue l'activité rénine plasmatique chez un patient hypertendu. On doit surveiller de près les patients qui reçoivent et de l'indométhacine et du furosémide, afin de vérifier si l'effet diurétique et(ou) antihypertenseur désiré est bel et bien obtenu.

Les patients qui reçoivent de fortes doses de salicylates en concomitance avec du furosémide peuvent être victimes d'une intoxication par les salicylates à des doses plus faibles en raison de la compétition entre les deux agents pour les sites d'excrétion rénaux.

Les patients sous furosémide doivent faire l'objet d'une observation régulière, afin que l'éventuelle survenue d'une dyscrasie sanguine, d'une lésion hépatique ou d'une réaction idiosyncrasique soit décelée rapidement.

Comme le furosémide est un sulfamide, ce diurétique doit être utilisé avec prudence chez les patients que l'on sait sensibles aux autres sulfamides, qu'il s'agisse d'antibactériens, de diurétiques ou d'agents hypoglycémiants.

Le furosémide est potentiellement ototoxique à fortes doses (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

FUROSEMIDE (furosémide) peut causer une diurèse excessive ainsi qu'une déplétion électrolytique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La déplétion électrolytique peut se manifester par les signes suivants : faiblesse, fatigue, soif, étourdissements, léthargie, crampes dans les jambes, anorexie, vomissements et confusion mentale.

Des cas de surdité, d'acouphène et de vertige ont été signalés par suite de l'administration parentérale de doses de furosémide dépassant la dose thérapeutique habituelle.

La surdité est davantage probable si le patient souffre d'insuffisance rénale grave ou s'il reçoit également d'autres médicaments dont l'ototoxicité est établie.

Une hyperuricémie asymptomatique peut survenir et, dans de rares cas, une crise de goutte peut être précipitée. Une élévation réversible de l'azote uréique du sang peut être constatée, phénomène qui a été observé en association avec la déshydratation, qui du reste devrait être évitée, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Diverses formes de dermatite — comprenant l'urticaire — et de rares cas de dermatite exfoliative et de prurit ont été signalés.

D'autres manifestations peuvent survenir, telles que la paresthésie, une vue brouillée, de l'hypotension orthostatique, des nausées, des vomissements ou encore de la diarrhée. Des cas d'anémie, de leucopénie, d'anémie aplasique et de thrombocytopénie (avec purpura) ont été observés, de même que de rares cas d'agranulocytose, qui ont répondu au traitement.

La diurèse induite par le furosémide peut être accompagnée de faiblesse, de fatigue, d'une sensation de tête légère ou d'étourdissements, de crampes musculaires, de soif, d'augmentation de la transpiration, de spasmes de la vessie et de symptômes de pollakiurie.

Outres ces manifestations, les rares effets secondaires suivants ont été signalés (mais la relation de cause à effet avec le médicament n'a pas été établie avec certitude) ; sensation de goût sucré,

sensation de brûlure buccale ou gastrique, œdème paradoxal, céphalées, ictère, pancréatite aiguë, thrombophlébite et embolies.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

SYMPTÔMES : Le surdosage ou l'ingestion accidentelle peuvent causer une déshydratation et une déplétion électrolytique.

TRAITEMENT : Interrompre l'administration du diurétique et corriger le déséquilibre hydro-électrolytique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Œdème : Adultes : La dose initiale habituelle est de 40 à 80 mg par voie orale administrée en une seule fois, de préférence le matin. En cas d'absence de diurèse, augmenter la posologie par paliers de 40 mg, aussi souvent qu'aux 6 heures au besoin.

La dose efficace peut ensuite être répétée 1 à 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 200 mg. Selon la réponse du patient, cette dose et ce schéma posologique peuvent soit être maintenus, soit être réduits. Un schéma posologique intermittent comprenant l'administration du médicament pendant 2 à 4 journées consécutives au cours de la semaine peut être utilisé. Les patients qui reçoivent des doses dépassant 120 mg/jour doivent subir des examens cliniques et biochimiques fréquents.

Enfants : Les enfants devant recevoir du furosémide doivent être choisis avec soin et le traitement, par voie orale, doit être amorcé en milieu hospitalier sous étroite surveillance accompagnée de mesures fréquentes des électrolytes sériques.

La dose orale unique devrait se situer entre 0,5 et 1 mg/kg. La dose quotidienne orale (administrée en doses fractionnées espacées de 6 à 12 heures) ne doit pas dépasser 2 mg/kg. Il faut, dès que faire se peut, recourir à un schéma posologique intermittent dans lequel l'intervalle sans médicament est le plus long possible, et la dose efficace, la plus faible possible.

Hypertension : Chez l'adulte, la dose initiale, qui est aussi la dose d'entretien, est de 40 mg deux fois par jour. Si l'administration de cette dose ne produit pas de réponse clinique satisfaisante, ajouter un autre antihypertenseur au schéma thérapeutique. Surveiller attentivement les variations de la tension artérielle lors de l'emploi du furosémide avec d'autres antihypertenseurs, en particulier au début du traitement.

L'ajout de furosémide au schéma thérapeutique de patients recevant d'autres antihypertenseurs commande une réduction de la dose de ces derniers. Il peut d'ailleurs être nécessaire de réduire davantage la dose des autres antihypertenseurs, voire d'en interrompre l'administration, au fur et à mesure que la tension artérielle diminue en réponse à l'action du furosémide.

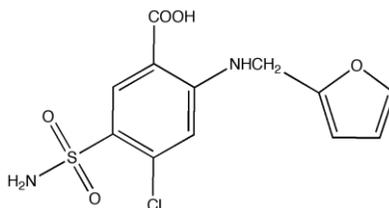
PRÉSENTATION

FUROSEMIDE (furosémide) se présente sous forme de comprimés sécables ronds de couleur blanche (20 mg) ou jaune (40 mg), ainsi que sous forme de comprimés oblongs jaunes (80 mg). Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 comprimés en doses unitaires.

AVERTISSEMENT : Remettre dans un flacon opaque fermé hermétiquement.

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : C₁₂H₁₁ClN₂O₅S ; 330,75

Dénomination systématique : Acide 4-chloro-*N*-furfuryl-sulfamoylanthranilique

Description : Le furosémide se présente sous forme de poudre cristalline inodore blanche ou presque blanche et pratiquement insipide. Sa solubilité est pour ainsi dire nulle dans l'eau mais elle est modérée dans l'alcool. Le furosémide est légèrement soluble dans l'éther et à peine dans le chloroforme.

PHARMACOLOGIE

Absorption, métabolisme et excrétion

Le furosémide est absorbé d'emblée dans le tractus gastro-intestinal et se lie aux protéines plasmatiques. L'effet diurétique s'observe dans l'heure qui suit l'administration orale et culmine dès la première ou la deuxième heure qui suit. La concentration sérique de pointe moyenne observée une heure après l'administration orale d'une dose de furosémide de 40 mg est de 0,989 µg/mL. La durée d'action du furosémide est de 4 à 6 heures, mais l'effet peut continuer jusqu'à 8 heures durant.

Environ 2/3 de la dose de furosémide ingérée est excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire dans la partie proximale du tube. Le dernier tiers de la dose est excrété dans les fèces. Seule une petite fraction du médicament est métabolisée, par clivage de la chaîne latérale.

Pharmacologie rénale

Le furosémide a peu d'effets pharmacologiques importants mis à part ceux sur la fonction rénale.

Chez le chien, le furosémide a des propriétés diurétiques, ce dont témoignent la diurèse et l'excrétion de sodium induites par l'administration de doses de 0,125 mg/kg par voie intraveineuse, ou de 0,5 mg/kg par voie orale.

L'excrétion maximale de l'eau et du sodium s'obtient avec l'administration de doses orales et de doses intraveineuses de 12,5 et 25 mg/kg respectivement. Pour mettre en évidence une augmentation de l'excrétion du potassium, il faut administrer une dose d'au moins 1 mg/kg. L'effet du furosémide se fait rapidement sentir après l'administration intraveineuse ou orale et la durée de l'action est d'environ 2 et 4 heures respectivement.

Le furosémide produit une diurèse immédiate après l'administration intraveineuse et, phénomène qui montre qu'il agit directement sur le rein, lorsque l'injection est pratiquée dans une seule des artères rénales, son action est unilatérale. L'effet diurétique est rapide et relativement bref. Lorsque la réponse diurétique a atteint sa valeur maximale, 30 % à 40 % de la charge en sodium filtrée peut être excrétée, à laquelle s'ajoute une petite quantité de potassium et de chlorure comme anion majoritaire. L'augmentation de l'élimination du potassium causée par le furosémide est due à l'augmentation de la sécrétion de cet ion au niveau distal. L'action diurétique du furosémide est indépendante des variations de l'équilibre acido-basique. En présence d'acidose ou d'alcalose, le diurétique produit une chlorurèse sans augmentation de l'excrétion de bicarbonate. Il n'inhibe pas l'anhydrase carbonique.

À en juger d'après la variation de la production d'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption du sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Toutefois, comme on l'a démontré par microponction, des sites d'action proximaux peuvent aussi y contribuer. Il est également possible que le furosémide produise une inhibition partielle de la réabsorption du sodium au niveau distal. Le furosémide diminue également l'excrétion urinaire de l'acide urique, aussi l'administration prolongée du médicament peut-elle entraîner une hyperuricémie. Étant donné que l'ion urate est transporté dans le tube proximal, l'effet du médicament sur l'excrétion de l'acide urique tend à montrer qu'il existe un site d'action du furosémide dans la partie proximale du tube rénal.

L'administration du furosémide peut induire une alcalose métabolique extracellulaire, en vertu de la perte disproportionnée d'ions chlorure principalement, mais aussi, en partie, en raison de la déplétion variable du potassium.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL ₅₀ (voie orale)	Espèce animale	Dose
	Souris	2,108 g/kg
	Rat	2,20 g/kg

Les signes d'intoxication aiguë chez la souris et le rat comprennent une augmentation marquée du tonus musculaire, un ptosis prononcé, des spasmes musculaires graves, une dépression modérée du SNC et des convulsions cloniques aiguës.

La toxicité du furosémide est plus prononcée chez les rats nouvellement nés que chez les rats d'âge adulte.

Toxicité chronique – Rat

Pendant un an, cinq groupes de rats Wistar à peine sevrés (10 mâles et 10 femelles) ont reçu des doses quotidiennes de furosémide de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg administrées par voie intragastrique sous forme de suspension aqueuse à raison de cinq jours par semaine.

Au cours de la première semaine de traitement, la majorité des rats recevant la plus élevée des doses et 50 % de ceux recevant la dose de 200 mg/kg ont éprouvé des effets toxiques, à savoir : écoulement oculaire, léthargie, anorexie, dyspnée et perte de poids.

Dans les groupes recevant 100, 200 ou 400 mg/kg, le taux de mortalité associé au médicament a été de respectivement 5 %, 10 % et 50 %. La majorité des animaux ayant reçu la plus forte dose sont morts moins de 10 jours après le début du traitement. L'examen histologique de ces animaux morts rapidement a révélé la présence de lésions rénales et cardiaques, lésions probablement dues à une déplétion électrolytique.

Une importante augmentation du poids relatif des reins a été observée, laquelle était dose-dépendante. Des lésions liées au médicament ont été observées qui touchaient le cœur et les reins. L'examen histologique des reins a montré une dégénérescence de l'épithélium tubulaire caractérisée par une augmentation du volume et de la densité cytoplasmique des cellules épithéliales. D'occasionnels foyers nécrotiques de l'épithélium ainsi qu'une diminution du volume des cellules ont été observés, de même qu'une accumulation d'une certaine quantité de matériaux calcifiés. Cette lésion s'est manifestée fréquemment dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées, tandis que dans les autres groupes, seuls de rares cas ont été observés. Des zones de fibrose focales graves ont été observées dans le myocarde, semblables à celles que l'on observe en cas de déplétion potassique.

Toxicité chronique – Chien

Pendant six mois, cinq groupes de quatre beagles ont reçu respectivement des doses de furosémide de 0, 10, 30, 100 ou 350 mg/kg, administrées sous forme de capsules à raison de cinq jours par semaine.

Une augmentation de l'azote uréique du sang et de la glycémie a été observée chez les animaux recevant la plus élevée des doses, mais les valeurs sont retournées à la normale après que le traitement eut pris fin.

Les modifications pathologiques les plus fréquentes ont été des lésions rénales prenant la forme de calcifications et de tissu cicatriciel au niveau du parenchyme, modifications observées chez les animaux ayant reçu des doses supérieures à 10 mg/kg.

Études sur la reproduction et tératologie

L'effet du furosémide sur le développement embryonnaire et fœtal de leur progéniture et sur les mères gravides elles-mêmes a été étudié chez la souris, le rat et le lapin.

Chez le lapin, l'administration de 50 mg/kg de furosémide du 12^e au 17^e jour de la gestation a causé des décès maternels et des avortements inexplicables. Dans une étude précédente, l'administration de la dose la plus faible — c'est-à-dire de seulement 25 mg/kg — avait également causé des décès maternels et des avortements. Dans une troisième étude, aucune des lapines gravides n'a survécu à l'administration d'une dose de 100 mg/kg. Les données des études susmentionnées indiquent une létalité fœtale pouvant précéder le décès de la mère.

Les résultats de l'étude menée chez la souris et de l'une des trois études menées chez le lapin montrent également que la fréquence des cas d'hydronéphrose (distension du bassinet rénal et dans certains cas des uretères) observée chez les fœtus nés de mères ayant reçu le furosémide est plus élevée que celle observée chez ceux du groupe témoin (voir MISES EN GARDE).

RÉFÉRENCES

1. Allison MEM, Kennedy AC. Diuretics in chronic renal disease: A study of high dosage furosemide. *Clin Sci* 1971; 41:171-87.
2. Calesnick B, Christensen JA, Richter H. Absorption and excretion of furosemide -S35 in human subjects. *Proc Soc Exper Biol Med* 1966;123:17-22.
3. Kim KE, Onesti G, Moyer JA, Swartz C. Ethacrynic acid and furosemide, diuretic and hemodynamic effects and clinical uses. *Am J Cardiol* 1971; 27:407-15.
4. Klahr S, Bourgoignie J, Yates J. Effects of ethacrynic acid and furosemide on renal metabolism in *Modern Diuretic Therapy in the Treatment of Cardiovascular and Renal Disease* (Lant, A.F., and Wilson, G.M., Eds.). Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 241-252, 1973.
5. Levin NW. Furosemide and ethacrynic acid in renal insufficiency. *Med Clin N America* 1971; 55:107-19.
6. Mroczek WJ, Davidov M, Finney FA Jr. Large dose furosemide therapy for hypertension. *Am J Cardiol* 1974; 33:546.
7. Mudge GR. Chapter 39 - Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. pp. 817-847. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th Ed., L.S. Goodman and A. Gilman Eds., MacMillan, Toronto, 1975.
8. Muth RG. Diuretic properties of furosemide in renal disease. *Ann Intern Med* 1968; 69:249-61.
9. Muth R.G. Diuretic response to furosemide in the presence of renal insufficiency. *JAMA* 1966; 195:1066-9.
10. Silverberg DS, Kjellstrand CM. Clinical use of high doses of furosemide in the treatment of resistant nephrotic edema. *Acta Med Scand* 1960; 184:473.

11. Silverberg DS, Ulan RA, Baltzan MA, Baltzan RB. Experiences with high doses of furosemide in renal disease and resistant edematous states. *Can Med Assoc J* 1970; 103:129-33.
12. Snashall PD. Gross oedema in the nephrotic syndrome treated with furosemide in high dosage. *Br Med J* 1971; 1:319-21.
13. Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide: A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation* 1966; 24:910-20.
14. Stokes W, Nann LCA. A new effective diuretic - Lasix. *Br Med J* 1964; 2:910-14.
15. Suki WN, Eknayan G, Martinez-Maldonado M. Tubular sites and mechanisms of diuretic action. *Annu Rev Pharmacol* 1973; 13:91-106.
16. Furosemide USP Monograph, Section 40:28 Diuretics, American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists, Washington, D.C., Jan. 1976.