

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr_{pms}-FUROSEMIDE
(Comprimés de furosémide)
20 et 40 mg

Diurétique

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Avenue, Suite #100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

No. de la soumission: 168613

DATE DE PRÉPARATION:
1 novembre 2013

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr pms-FUROSEMIDE
(Comprimés de furosémide)
20 et 40 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Diurétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le 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 ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-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. pms-FUROSEMIDE 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

pms-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 progressive 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-jacent s'est amélioré ou a été corrigé. pms-FUROSEMIDE 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

Le furosémide est diurétique puissant qui peut entraîner une diurèse marquée accompagnée d'une déplétion hydroélectrolytique 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.

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*).

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 le 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 CO_2 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 hydroélectrolytique 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.

Des cas d'acouphènes et surdité réversible ont été reportés. D'autres cas ont été rapportés ou la majorité des enfants qui subissent une transplantation rénale, la surdité s'est révélée permanente. Dans ces cas, les cas de surdité ont généralement été insidieux et augmentée de manière progressive après 6 mois de traitement avec le furosémide. Le trouble auditif est un symptôme qui est plus fréquent chez des patients avec fonction rénales assez affaiblies et qui prennent d'importantes doses de furosémide de manière pariétale ou chez des patients qui prennent des médicaments ototoxique.

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.

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.

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. 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 hypoglycémisants.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 (*voir Précautions*).

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 signalées. 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. Outre 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.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage ou l'ingestion accidentelle peuvent causer une déshydratation et une déplétion électrolytique. Interrompre l'administration du diurétique et corriger le déséquilibre hydroélectrolytique.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Cedème : Adultes :

La dose initiale habituelle (adultes) de pms-FUROSEMIDE (furosémide) 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 pms-FUROSEMIDE 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 de pms-FUROSEMIDE, 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 pms-FUROSEMIDE 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 pms-FUROSEMIDE.

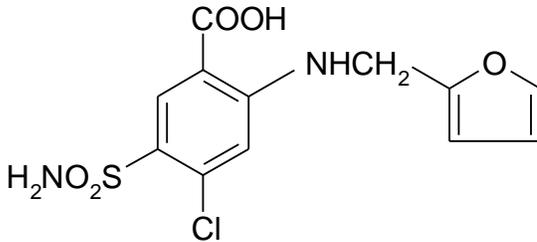
RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre: Furosémide

Nom chimique: 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid

Formule développée:



Formule moléculaire: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Poids moléculaire: 330.75

Description: Le furosémide se présente sous forme de poudre cristalline inodore blanche ou presque blanche et pratiquement insipide.

Solubilité: 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.

Recommandation d'entreposage et stabilité:

Conserver les comprimés de pms-FUROSEMIDE (furosémide) à une température contrôlée (15 °C 30 °C). Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION

Comprimés de 20 mg : Chaque comprimé, blanc, compressé, portant l'inscription « P » par-dessus « 20 » contient 20 mg de furosémide. Disponible en format de 500 comprimés.

Comprimés de 40 mg : Chaque comprimé, jaune, rainuré, compressé, portant l'inscription « P » par-dessus « 40 » contient 40 mg de furosémide. Disponible en format de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Absorption, Métabolisme & 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 durée d'action du furosémide est de 4 à 6 heures, mais l'effet peut continuer jusqu'à 8 heures durant. Suivant l'administration intraveineuse du médicament, la diurèse survient dans les 30 minutes et dure environ 2 heures.

Environ $\frac{2}{3}$ 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

La DL₅₀ orale du furosémide chez les souris est de 1740 mg/kg. Dix rats ont reçu jusqu'à la dose de 6000 mg/kg par voie orale : un animal est mort à 3200 mg/kg. Des signes de d'intoxication chez la souris et le rat incluent la tonicité musculaire, des yeux marqués de ptoses, d'importants spasmes musculaires, de moyennes dépressions du SNC ainsi que des convulsions cloniques.

La DL₅₀ du furosémide est plus faible chez les nouveau-nés que chez rats adultes

Toxicité subaiguë – Rats

Trois groupes de 12 rats chacun (mâles et femelles à parts égales) ont reçus une dose orale de 0, 50 ou 200 mg/kg pendant 30 jours. Une importante perte de poids et fatigue fut remarquée, possiblement due à une diarrhée excessive, particulièrement chez les rats ayant pris 200 mg/kg. L'examen histopathologique démontre une incidence entre une prostatite chronique, 4 rats; une péricardite chronique, 4 rats; hydronéphrose, 2 rats; et nécrose du foie focal, 1 rat. Dans le groupe de contrôle, une incidence unique de prostatite chronique, nécrose du foie focal ainsi qu'une hydronéphrose fut observée.

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. Le médicament a induit la mort d'un, deux et 10 de 20 animaux qui sont morts durant le traitement démontrant des lésions rénales et cardiaques, lésions probablement dues à une déplétion électrolytique. Il y a eu une importante diminution dans taux de croissance chez les deux groupes les plus importants.

L'appétit est revenu à la normale chez ces animaux. Une augmentation légère à modérée dans les comptes de l'hémoglobine, hématocrite, érythrocytes et les leucocytes a été observée chez les groupes prenant 400 mg/kg et 200 mg/kg.

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.

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.

Durant la première semaine du traitement, les animaux ayant la dose la plus élevée (350 mg/kg) du médicament, ont développée de l'anorexie, une faiblesse générale ainsi qu'une paralysie partielle au niveau du haut de la jambe. Ces symptômes sont aussi accompagnés d'une diminution du sérum sodique et du niveau potassique ainsi que d'une perte de poids. La dose fut réduite à 250 mg/kg après la mort de deux des quatre chiens qui sont morts.

Initialement, la dose utilise amena une diminution du poids corporel ainsi qu'une diminution de l'appétit, qui est revenue à la normale après quatre semaines.

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 valeurs urinaires demeurent normales et ceux pendant toute l'expérimentation exceptée pour le volume urinaire, la créatinine ainsi que les électrolytes, qui ont changement de manière constante selon la quantité du diurétique.

L'examen pathologique du groupe entier ne démontre aucune incidence où d'effets consistent sur le poids des organes. Les lésions rénales sont constantes avec l'administration chronique de la médication ainsi que les actions continuelles du diurétique.

Études sur la reproduction et tératologie

Lapin : Les études sur les lapins indiquent que la mortalité chez le fœtus précède la mort maternelle. Cette morts maternelles, inexplicées, ainsi que l'avortement viennent de dose de 25 ou 50 mg/kg sur les deux investigations. A une dose plus élevée, 100 mg/kg, aucun animal enceint n'a survécu. L'incidence de l'hydronéphrose (distension du pelvis rénal et certains cas d'urètre) augmente chez le fœtus qui prend des dérivés de furosémide comparativement au fœtus des lapins contrôles.

Souris : On a noté une augmentation dans l'incidence de l'hydronéphrose.

Autres espèces : Le furosémide n'a aucun effet tératogène sur les rats et les chiens.