

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FUROSEMIDE INJECTABLE USP

(10 mg/mL)

Stérile

Diurétique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville ON
L6H 6R4

Date de préparation: Le 2 février 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 193808

Furosémide injectable USP

10 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Diurétique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le furosémide n'a pas d'effets pharmacologiques significatifs autres que sur la fonction rénale.

Pharmacologie au niveau du rein

Le furosémide a démontré des propriétés diurétiques chez le chien. Des doses IV de 0,125 mg/kg ou orales de 0,5 mg/kg ont provoqué une diurèse et l'extraction de sodium.

Les éliminations sodique et aqueuse ont atteint leur point maximal à la suite de doses de 12,5 mg/kg par voie orale et de 25 mg/kg par voie intraveineuse. Une augmentation de l'élimination potassique n'est devenue évidente qu'à des doses excédant 1 mg/kg. Le début d'action est rapide après des administrations par voies intraveineuse et orale, et les durées d'activité sont respectivement d'environ 2 heures et 4 heures.

Le furosémide, après une administration par voie intraveineuse, produit une diurèse immédiate et, après une injection dans une artère rénale, est efficace unilatéralement. Son action se fait donc directement sur le rein. La diurèse est prompte et relativement brève. Au maximum de la diurèse, 30 à 40% du filtrat sodique peut-être excrété, de même qu'un peu de potassium et de chlorure comme anion dominant. Le furosémide augmente l'élimination potassique dû à l'excrétion accrue du potassium distal.

Son action diurétique est indépendante des perturbations de l'équilibre acido-basique.

Le diurétique produit une chlorurie sous des conditions d'acidose ou d'alcalose sans augmentation de la sécrétion des bicarbonates. Le furosémide n'inhibe pas l'anhydrase carbonique.

Sur la base de changements dans la production d'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle. Toutefois, l'action du diurétique se situe aussi à des niveaux proximaux tel que le démontrent les techniques de microponction. Une inhibition partielle au niveau distal de la réabsorption sodique est aussi possible. Le furosémide diminue aussi l'excrétion urinaire de l'acide urique, et un traitement prolongé peut amener un état d'hyperuricémie. Étant donné que l'urate est transportée dans le tube proximal, l'effet du diurétique sur l'excrétion de l'acide urique suggère en plus un site d'action situé au niveau du tube proximal.

L'administration du furosémide peut provoquer une alcalose métabolique extracellulaire, surtout à cause d'une perte disproportionnée de chlorure, mais aussi, en partie, en conséquence de l'instabilité de la déplétion potassique.

Métabolisme et excrétion

Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques. Après son administration par voie intraveineuse, une diurèse s'ensuit à l'intérieur de 30 minutes, 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. Seulement une petite fraction de la dose est métabolisée par bris moléculaire de la chaîne latérale.

Action

Des expériences chez les animaux employant les méthodes de la diurèse interrompue (« stop-flow ») et de la microponction ont démontré que le furosémide diminue la réabsorption du sodium aussi bien au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle qu'au niveau des tubes proximaux et distaux. L'action du furosémide au niveau du tube distal n'est reliée à aucun effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique ou l'aldostérone.

Le furosémide peut promouvoir la diurèse chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres diurétiques.

INDICATIONS

Furosémide injectable USP 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 injectable USP 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 injectable USP est contre-indiqué en présence d'un arrêt complet de la fonction rénale. Si une azotémie et une oligurie surviennent et vont en s'intensifiant lors du traitement d'une maladie rénale grave évolutive, on devra mettre fin à l'administration du médicament. Un traitement au furosémide ne devrait pas être institué en cas de coma hépatique, de précoma ou d'états de déplétion électrolytique, et ce, jusqu'à ce que l'état du malade se soit amélioré ou soit corrigé.

Furosémide injectable USP est contre-indiqué chez les patients qui présentent 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 sulfonurées) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide.

L'hyponatémie, l'hypokaliémie, l'hypovolémie, la déshydratation ou l'hypotension graves

demeurent des contre-indications tant que le bilan hydroélectrolytique et la tension artérielle ne sont pas revenus à la normale

Étant donné que le furosémide peut déplacer la bilirubine de l'albumine *in vitro*, il ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés souffrant d'ictère ou chez les nourrissons atteints d'affections pouvant causer une hyperbilirubinémie et, possiblement, un ictère nucléaire (p. ex., une incompatibilité Rhésus, une cholémie familiale, etc.).

MISES EN GARDE

Furosémide injectable USP doit être utilisé sous surveillance médicale étroite et seulement dans un cadre hospitalier. Le furosémide est un diurétique puissant qui, s'il est administré en quantité excessive, peut déclencher une diurèse intense avec déplétion hydroélectrolytique. Une surveillance médicale étroite est donc essentielle et on doit ajuster les doses et la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Furosémide injectable USP administré en doses allant jusqu'à 100 mg doit être injecté lentement (1 à 2 minutes) si la voie intraveineuse est utilisée.

Des cas d'acouphène et de surdité passagère ont été rapportés. On a également signalé certains cas où une surdité permanente est survenue, dans la majorité des cas chez des enfants ayant subi une transplantation rénale. Chez ces derniers, la perte de l'ouïe fut insidieuse et progressive, ne se manifestant dans certains cas que six mois après l'administration de furosémide. Les troubles auditifs sont plus susceptibles de survenir chez les patients souffrant d'hypoprotéinémie ou d'une atteinte grave de la fonction rénale et qui reçoivent de fortes doses de furosémide à un taux excédant 4 mg/minute ou chez les patients qui prennent également des médicaments reconnus comme 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 impérieuse.

Les effets tératogéniques et embryotoxiques du furosémide chez les humains sont inconnus. Puisque les études de reproduction chez l'animal ont démontré que le furosémide provoquait des anomalies fœtales, il ne devrait pas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de tomber enceinte, à moins que les effets positifs chez le malade justifient les risques pour le fœtus. Le traitement durant la grossesse exige une surveillance de la croissance fœtale.

Il a été rapporté que les diurétiques sulfamidés diminuent la réactivité artérielle aux amines hypertensives et augmentent l'effet de la tubocurarine. Il faudrait agir avec beaucoup de prudence lors de l'administration de curare ou de ses dérivés aux patients soumis à un traitement au furosémide, et il est recommandé d'interrompre le traitement pendant une semaine avant toute intervention chirurgicale élective.

Le furosémide doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie puisqu'une perturbation soudaine des bilans hydrique et électrolytique et une thérapie diurétique peuvent engendrer un syndrome hépato-rénal. Il sera donc nécessaire de surveiller étroitement le patient pendant la phase de diurèse. L'administration de suppléments de

chlorure de potassium et, au besoin, d'un anti-aldostérone est utile pour prévenir l'hypokaliémie et 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 causée par le furosémide peut, surtout chez les personnes âgées, conduire à une déshydratation et à une réduction du volume sanguin avec collapsus circulatoire et possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie.

Le furosémide peut également entraîner une déplétion électrolytique. Des déterminations fréquentes des électrolytes sanguins et du contenu en CO₂ devraient être pratiquées durant le traitement. Il est essentiel de remédier aux pertes d'électrolytes et de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique afin d'éviter tout risque de déplétion électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie), d'hypovolémie ou d'hypotension.

Un régime riche en potassium est recommandé chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours. Le recours à des suppléments de potassium peut être nécessaire, particulièrement lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. 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 digitales et les agents provoquant un syndrome de l'allongement de l'intervalle QT. On devra porter une attention particulière à la kaliémie chez les nourrissons et les enfants, ainsi que chez les patients recevant des glucosides digitales ou des stéroïdes susceptibles d'entraîner une déplétion potassique. L'administration de suppléments de potassium, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par le furosémide pourrait se révéler nécessaire.

Puisqu'une déplétion sodique excessive entraîne une hyponatrémie et une hypokaliémie, une restriction sévère de sodium n'est pas recommandée chez les patients traités par le furosémide.

Le furosémide peut diminuer la concentration sérique de calcium, et de rares cas de tétanie ont été rapportés. Il faut donc mesurer de façon périodique la concentration sérique de calcium.

L'administration intraveineuse de furosémide chez des enfants a provoqué un besoin de défécation, des douleurs à l'abdomen, de même que des crampes. Il est raisonnable d'associer ces symptômes à une faible concentration sérique en calcium et/ou à un rapport calcium:protéine bas.

On doit procéder à une vérification périodique de la glycémie et de la glycosurie, chez les diabétiques et même chez les patients chez qui on soupçonne un diabète latent, lorsqu'ils reçoivent du furosémide. On a observé des augmentations de la glycémie, de même que des modifications des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée caractérisées par des anomalies de la glycémie à jeun et 2 heures après les repas. On a rapporté de rares cas où le furosémide avait précipité l'apparition d'un diabète sucré.

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 exposés à un risque accru de subir une chute marquée de la tension artérielle.
- Patients atteints d'un syndrome hépatorénal.

Une hyperuricémie asymptomatique peut survenir et précipiter, en de rares occasions, l'apparition de crises de goutte.

Le furosémide étant un dérivé du sulfamide, on doit donc l'utiliser avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue au sulfamide.

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

L'administration simultanée de furosémide et de doses élevées de salicylates peut provoquer une toxicité aux salicylates à des doses inférieures à cause de la compétition de ces deux substances pour les points excrétoires du rein.

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

On notera que les diurétiques peuvent diminuer la lactation et que le furosémide passe dans le lait maternel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Le furosémide intensifie l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, on aura 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 sulfamidés, 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 augmenter 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'ensuivre 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'indométhacine 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 anticonvulsants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) peuvent également atténuer les effets du furosémide.

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

Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide dans les 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Une déplétion électrolytique peut survenir durant le traitement par le furosémide, en particulier chez les patients recevant des doses élevées du médicament et qui suivent un régime hyposodé. La déplétion électrolytique peut se manifester par des effets indésirables touchant différents systèmes corporels : 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 des concentrations et des réactions, une sensation de vertige ou une intolérance orthostatique.

Une diurèse excessive provoquée par l'administration de Furosémide injectable USP 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 la vascularite, la néphrite interstitielle et l'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 cas de thrombophlébite et d'embolie ont été rapportés.

Des cas de surdité passagère, d'acouphène et de vertige ont été rapportés à la suite de l'administration parentérale de furosémide. Les troubles auditifs sont plus susceptibles de survenir chez les patients souffrant d'hypoprotéinémie ou d'une atteinte grave de la fonction rénale 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, le besoin pressant de défécation, des douleurs et des crampes abdominales ont été rapportés (voir PRÉCAUTIONS).

Une douleur passagère au site d'injection à la suite d'une administration intramusculaire a été rapportée. Les effets gastro-intestinaux indésirables dus au furosémide comprennent la nausée, les vomissements et 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.

Des cas d'hypotension orthostatique, de thrombophlébite et d'embolie sont survenus.

Des cas de parasth sie, de vision trouble et de maux de tête ont été rapportés.

La diurèse induite par le furosémide peut être associée à des spasmes de la vessie et de fréquents besoins 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.

De l'hyperuricémie asymptomatique peut survenir et, dans de rares cas, précipiter l'apparition de crises de goutte.

Une uricosurie temporaire a été rapportée.

La jaunisse cholestatique intra-hépatique et la pancréatite se sont produites chez des patients recevant du furosémide.

De plus, ces rares effets secondaires ont été rapportés : goût sucré, sensation de brûlures buccales et gastriques et œdème paradoxal.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : La déshydratation, la déplétion électrolytique et l'hypotension peuvent être causées par un surdosage ou une ingestion accidentelle de furosémide. Chez les patients atteints de cirrhose, le surdosage peut précipiter un coma hépatique.

Traitement : Cesser l'usage du furosémide. Instituer immédiatement un traitement de remplacement électrolytique et liquidien. Les électrolytes sériques, le CO₂ 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).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Ne pas ajouter le furosémide dans la tubulure d'un soluté en perfusion.

Tout changement de la tension artérielle doit être surveillé de près lorsqu'on utilise du furosémide de pair avec d'autres antihypertenseurs, surtout lors du traitement initial. La posologie d'autres médicaments doit être réduite au moins de 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, administrée par voie IM ou IV en dose unitaire. Les injections IV doivent être administrées lentement, en 1 à 2 minutes. Il s'ensuit habituellement une diurèse rapide.

Si une diurèse satisfaisante ne s'est pas produite avec une dose unitaire de 20 à 40 mg, la posologie peut être augmentée de 20 mg, administrée pas plus tôt que 2 heures après la dose précédente et jusqu'à ce qu'une diurèse satisfaisante se produise. Dose quotidienne maximale : 100 mg. Une fois déterminée, la dose unitaire efficace peut être administrée 1 ou 2 fois par jour.

L'administration par voie parentérale devrait être remplacée par une administration par voie orale dès que c'est possible.

Œdème pulmonaire aigu : Administrer 40 mg lentement par voie IV, puis un autre 40 mg par voie IV, 1 heure à 1 heure 30 plus tard, selon l'état du patient.

Pédiatrie

Le traitement au furosémide ne devrait être institué qu'en milieu hospitalier, chez des patients choisis avec soin et sous étroite observation, en portant une attention particulière aux électrolytes sériques.

Ne pas ajouter le furosémide dans la tubulure d'un soluté en perfusion.

La dose initiale devrait se situer entre 0,5 et 1,0 mg/kg de poids corporel. La dose quotidienne totale (par prises aux 6 à 12 heures) ne devrait pas dépasser 2 mg/kg par voie orale et 1 mg/kg par voie parentérale. Chez le nouveau-né et le prématuré, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 1 mg/kg de poids corporel.

Un programme posologique avec alternance devra être adopté dès que c'est possible, utilisant la dose efficace minimale aux intervalles maximaux. Une attention particulière devra être portée à la kaliémie lorsque le furosémide est utilisé chez les nouveau-nés et les enfants.

Absorption, métabolisme et excrétion

L'effet diurétique de Furosémide injectable USP 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 ingérée. 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 :

Sujets	Voie d'administration	Dose (mg)	Vitesse d'administration	Excrétion biliaire	Concentration sérique maximale	T _{1/2} (j)
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	-

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

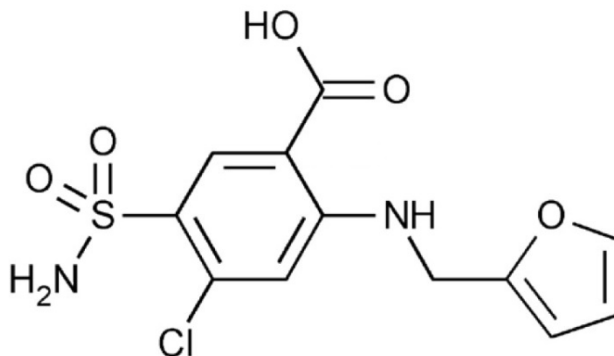
Substance médicamenteuse

Nom propre : Furosémide

Les noms chimiques : 4-chloro-N-furfuryl-5-acide sulfamoylanthranilique;

5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2([2-furanylméthyl]amino)-acide benzoïque

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Poids moléculaire : 330,75

Description: Poudre cristalline blanche à jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, le diméthylformamide et les solutions d'hydroxyde alcalin, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, légèrement soluble dans l'éther, très légèrement soluble dans le chloroforme. Plage de fusion comprise entre 202 et 205°C (avec décomposition).

COMPOSITION

Chaque mL de Furosémide injectable USP contient : 10 mg de furosémide , 7,5 mg de chlorure de sodium, 1,34 mg d'hydroxyde de sodium et eau pour injection. Au besoin, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique supplémentaire est utilisé pour ajuster le pH.

RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE STABILITÉ ET D'ENTREPOSAGE

Le Furosémide injectable USP doit être conservé à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Jeter toute portion non utilisée.

DISPONIBILITÉ

Furosémide injectable USP est disponible conditionné en fiole ambré de type 1 à usage unique de 2 mL et 4 mL sans agent de conservation, les fioles sont couvertes d'un bouchon en caoutchouc de Bromobutyle sans latex. La fiole de 2mL est disponible en boîte de 25 et la fiole de 4 mL est disponible en boîte de 10.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez les souris, les DL₅₀ après injection IV ou IM sont, respectivement, de 528 et de > 250 mg/kg de poids corporel. Chez les rats, les DL₅₀ sont, respectivement, de > 200 et > 66,6 mg/kg.

La plupart des animaux présentaient une activité motrice réduite, une faiblesse musculaire, une ataxie et une bradypnée.

Le furosémide a été signalé être plus toxique chez les rats nouveau-nés que chez les rats adultes.

Toxicité chronique

Rats

Une étude d'un an a été réalisée sur 100 rats Wistar à des doses de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/jour, cinq jours par semaine. Le médicament était administré par intubation gastrique sous forme d'une suspension aqueuse.

Un écoulement oculaire, une léthargie, une anorexie, une dyspnée et une perte de poids ont été observés chez des animaux recevant des doses de 200 mg/kg et de 400 mg/kg.

Un décès au sein du groupe 100 mg/kg, deux au sein du groupe 200 mg/kg et dix au sein du groupe 400 mg/kg sont survenus.

Il y a eu un accroissement significatif, lié à la dose, du poids relatif des reins. Des lésions cardiaques et hépatiques, liées au furosémide, ont été observées.

Un examen histologique du myocarde a révélé une fibrose locale grave, similaire à la fibrose provoquée par un déficit en potassium.

Les changements pathologiques les plus uniformes observés dans les reins étaient des changements dégénératifs de l'épithélium tubulaire qui se manifestaient par des cellules enflées avec une densité accrue du cytoplasme. Une nécrose focale de l'épithélium et une taille réduite des cellules étaient parfois évidentes, tout comme était l'accumulation d'une certaine matière

calcifiée. Ces changements étaient considérés comme compatibles avec la néphropathie du déficit en potassium.

Chiens

Dans une étude de six mois, vingt chiens beagle ont été traités par doses orales journalières de 0, 10, 30, 100 et 350 mg/kg.

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

Les taux de glucose et d'azote uréique étaient élevés chez les animaux traités par les doses les plus élevées. Ces taux se sont normalisés une fois le traitement arrêté. L'analyse d'urine est demeurée normale tout au long de l'étude, à l'exception du volume urinaire et des taux de créatinine et d'électrolytes. Ces changements sont compatibles avec l'action d'un diurétique.

Aucun effet significatif ou uniforme n'était observé sur le poids des organes. Les observations pathologiques les plus uniformes étaient des lésions rénales consistant en calcifications et cicatrisation 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 parois épaissies.

Dans une étude de 12 mois réalisée sur des singes Rhésus, des doses orales journalières de furosémide de 27 mg/kg et de 60 mg/kg se sont traduites par 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.

Études de reproduction et de tératologie

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 journalière de 50 mg/kg (environ le triple de la dose journalière 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.

Études sur l'irritation : Des injections intraveineuses et intramusculaires de 0,1 ml de furosémide ont été données deux fois par jour à des lapins pesant entre 1500 et 3000 g pendant cinq jours consécutifs.

Une légère augmentation de la taille et de la rougeur de la veine injectée ainsi qu'un léger œdème de l'oreille ont été observés chez les animaux ayant reçu une injection intraveineuse.

Une rougeur au point d'injection a été observée chez les animaux ayant reçu une injection 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. Sanofi-aventis Canada Inc., Product Monograph, LASIX (furosemide tablets USP) Tablets 20 mg, 40 mg, Control #151334, Date of Revision: February 14, 2012.
16. Sandoz Canada Inc., Monographie de produit, Furosemide Injection SDZ Norme du fabricant, 10 mg/mL, Numéro de contrôle de la présentation: 153987, Date de préparation: 27 mars 2012.