

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FUROSÉMIDE INJECTABLE USP

(10 mg/mL)

Stérile

Diurétique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date de préparation : Le 31 juillet 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 199005

Furosémide injectable USP
250 mg/25 mL 10 mg/mL
Diurétique - sans agent de conservation

Diurétique dont l'usage est restreint aux patients présentant une insuffisance rénale grave.
Pour perfusion intraveineuse (perfusion i.v.) seulement.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le furosémide est un puissant diurétique non mercuriel et non thiazidique à action rapide. Des expériences réalisées sur les animaux avec des microponctions et la méthode de la diurèse interrompue ainsi que diverses études sur la clairance chez les humains et les animaux de laboratoire ont démontré que le furosémide inhibe la réabsorption des électrolytes au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle. Le médicament diminue également la réabsorption du sodium et des chlorures, augmente l'excrétion de potassium dans le tubule rénal distal et exerce un effet direct sur le transport des électrolytes au niveau du tubule proximal. Le furosémide n'inhibe pas l'anhydrase carbonique et n'est pas un antagoniste de l'aldostérone. Son action diurétique est indépendante des modifications de l'équilibre acido-basique du corps.

La diurèse se produit dans les 5 minutes, atteint un maximum dans les 20 à 60 minutes et persiste pendant environ une à deux heures après l'administration intraveineuse de furosémide; la réponse diurétique peut être prolongée jusqu'à huit heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Les patients présentent une grande variabilité de la réponse diurétique, avec des demi-vies allant de 30 à 70 minutes (moyenne de 50 minutes). Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques. La demi-vie est plus longue chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avancée ou d'une maladie hépatique concomitante; dans le cas de l'insuffisance rénale avancée, la demi-vie a été prolongée à 9,7 heures lorsque 1 g de furosémide a été administré par voie intraveineuse.

La clairance rénale moyenne du furosémide était de 3,3 mL/minute chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avancée et dépend de l'adéquation de la fonction rénale. La clairance non rénale du furosémide est augmentée à 35,7 mL/minute en l'absence d'une maladie hépatique mais est réduite chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique concomitant.

INDICATIONS

Le furosémide à forte dose (fiole de 250 mg) est destiné exclusivement aux patients dont la fonction rénale est gravement diminuée. Destiné à une utilisation sous surveillance médicale étroite en milieu hospitalier uniquement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Furosémide injectable USP est destiné à être utilisé comme adjuvant dans le traitement de l'oligurie et pour la promotion de la diurèse dans le traitement de l'œdème chez :

- certains patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë, par exemple dans la phase postopératoire ou en association avec des infections septiques;
- certains patients souffrant d'insuffisance rénale chronique avec rétention hydrique, à la fois dans la phase de pré-dialyse et quand la dialyse est devenue inévitable, surtout en présence d'un œdème pulmonaire aigu;

- certains patients atteints de syndrome néphrotique avec déficience grave de la fonction rénale, par exemple dans les cas de glomérulonéphrite chronique, de lupus érythémateux et de syndrome de Kimmelstiel-Wilson.

CONTRE-INDICATIONS

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

On doit mettre fin à la prise de furosémide si une augmentation de l'azotémie et une oligurie surviennent pendant le traitement d'une maladie rénale évolutive grave. L'administration de furosémide ne doit pas être amorcée dans les cas de coma ou de pré-coma hépatique ou dans des états de déplétion électrolytique tant que la condition sous-jacente n'ait pas été corrigée ou améliorée.

Furosémide injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une insuffisance rénale due à une intoxication par des substances néphrotoxiques ou hépatotoxiques ou une insuffisance rénale accompagnée par un coma hépatique.

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

Une hypokaliémie, une hypovolémie ou une hypotension grave doit être considérée comme une contre-indication jusqu'à l'ajustement de la kaliémie, de l'équilibre hydrique et de la pression artérielle à des concentrations normales.

Furosémide injectable USP est contre-indiqué chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire est supérieur à 20 mL/minute; dans de tels cas, le furosémide peut provoquer une perte d'eau et d'électrolytes extrêmement grave.

MISES EN GARDE

Furosémide injectable USP ne doit être utilisé que sous une surveillance médicale étroite et uniquement dans un milieu hospitalier. Le furosémide est un diurétique puissant; administré en quantités excessives, il pourrait entraîner une diurèse prononcée avec épuisement des réserves d'eau et d'électrolytes. Par conséquent, une surveillance médicale attentive est nécessaire; la dose et le schéma posologique doivent être adaptés aux besoins individuels du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On doit faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on doit adapter la posologie aux besoins individuels, pendant un traitement par le furosémide, dans sa formulation à forte dose (250 mg fioles). La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 4 mg/minute.

Des cas d'acouphène et de surdité passagère ont été rapportés. Il y a également eu des rapports de surdité permanente, la majorité se produisant chez des enfants ayant subi une transplantation rénale. Dans ces derniers cas, l'apparition de la surdité était habituellement insidieuse et suivait une évolution progressive jusqu'à six mois après le traitement par le furosémide. Les déficiences auditives sont susceptibles de survenir chez des patients atteints d'hypoprotéïnémie ou d'une fonction rénale sévèrement atteinte qui

reçoivent de fortes doses de furosémide par voie parentérale, à un taux de plus de 4 mg/minute ou encore chez les patients qui reçoivent aussi des médicaments connus pour leur ototoxicité. Comme cela peut entraîner des dommages irréversibles, ces médicaments doivent seulement être utilisés avec le furosémide dans des cas fondés sur des raisons médicales impérieuses.

Le potentiel tératogène et embryotoxique du furosémide chez l'homme est inconnu. Le furosémide ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer à moins que les bienfaits pour la patiente ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus, étant donné que le furosémide a démontré le potentiel de produire des anomalies fœtales lors d'études sur la reproduction chez les animaux. Un traitement durant la grossesse exige une surveillance de la croissance fœtale. Il a été signalé que les diurétiques sulfamidés diminuent la capacité des artères à réagir aux amines pressives et intensifient l'effet de la tubocurarine. La plus grande prudence doit être exercée lors de l'administration de curare ou de ses dérivés aux patients qui suivent un traitement par le furosémide et il est conseillé d'arrêter la prise du furosémide pendant une semaine avant toute intervention chirurgicale à froid.

Le furosémide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cirrhose hépatique en raison des modifications rapides de l'équilibre hydrique et électrolytique; un traitement diurétique peut être lié à l'apparition d'un syndrome hépatorénal. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller étroitement le patient pendant la phase de diurèse. Un apport supplémentaire en chlorure de potassium et, le cas échéant, la prise d'un antagoniste de l'aldostérone sont utiles dans la prévention de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique.

Le furosémide ne doit pas être administré aux nouveau-nés atteints de jaunisse ou de nourrissons souffrant de maladies susceptibles de causer une hyperbilirubinémie ou un ictère nucléaire (comme dans les cas d'incompatibilité Rh, de jaunisse non hémolytique familiale, etc.), car le médicament peut potentiellement déplacer la bilirubine fixée à l'albumine *in vitro*.

PRÉCAUTIONS

Une diurèse excessive induite par le furosémide peut entraîner une déshydratation et une réduction du volume sanguin avec un collapsus circulatoire et une possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie, en particulier chez les patients âgés.

Le furosémide peut entraîner une déplétion électrolytique. On devrait observer les patients pour tout signe clinique de troubles hydriques ou électrolytiques. Des dosages fréquents de la concentration des électrolytes sériques et du CO₂ doivent être effectués au cours des premiers mois de traitement puis périodiquement par la suite. Il est essentiel de remplacer les pertes d'électrolytes et de maintenir l'équilibre hydrique afin d'éviter tout risque d'épuisement des réserves d'électrolytes (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie) et d'hypovolémie ou l'hypotension. Les concentrations sériques de glucose, d'acide urique, d'azote uréique sanguin et de créatinine doivent être surveillées occasionnellement.

Une alimentation riche en potassium est recommandée pour le traitement à long terme. La prise de suppléments de potassium peut être nécessaire, en particulier lors de l'administration prolongée de doses élevées. Certains troubles électrolytiques (comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peuvent accroître la toxicité de certains autres médicaments (comme les préparations digitaliques et les médicaments induisant le syndrome de la prolongation de l'intervalle QT). On doit user d'une prudence particulière avec les concentrations de potassium lorsque le patient prend des glucosides digitaliques ou des stéroïdes qui épuisent les réserves de potassium ou chez les nourrissons et les enfants. La prise de suppléments de potassium, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par le furosémide peuvent être nécessaires.

La restriction stricte de l'apport en sodium n'est pas recommandée chez les patients recevant du furosémide, étant donné qu'une restriction stricte de l'apport sodique est propice à la fois à l'hypokaliémie et à l'hyponatrémie.

L'envie impérieuse d'aller à la selle et des plaintes de douleurs et de crampes abdominales ont été rapportées après l'administration intraveineuse de furosémide chez les enfants. Une association de ces symptômes avec un faible taux de calcium sérique et/ou un faible rapport calcium/protéines est possible. Le furosémide peut réduire les concentrations sériques du calcium et de rares cas de tétanie ont été signalés. Il faut donc mesurer, de façon périodique, la concentration sérique du calcium.

Des calcifications rénales (d'une taille à peine visible sur la radiographie jusqu'à coralliformes) sont survenues chez certains nouveau-nés très prématurés traités par le furosémide par voie intraveineuse pour un œdème lié à la persistance du canal artériel et à la maladie des membranes hyalines. On a signalé que l'utilisation concomitante de chlorothiazide diminue l'hypercalciurie et permet de dissoudre certains calculs.

Des contrôles périodiques de la glycémie urinaire et sérique doivent être effectués chez les diabétiques et même chez ceux qui sont soupçonnés de diabète latent lors de la prise du furosémide. Une augmentation de la glycémie sérique et des modifications des résultats des tests de tolérance au glucose ont été observées. De rares cas de précipitation de diabète sucré ont été rapportés. Les patients doivent être surveillés pour une diminution possible du contrôle du diabète. Si la correction du déficit en potassium ne restaure pas le contrôle du diabète, un ajustement de la posologie de l'agent antidiabétique pourrait s'avérer nécessaire.

Un suivi particulièrement attentif s'avère nécessaire chez :

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

Des dosages fréquents de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ainsi que l'examen régulier de toute présence possible de dyscrasies sanguines, de lésions hépatiques ou de réactions idiosyncrasiques sont à envisager.

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

Le furosémide doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une sensibilité connue aux sulfamides étant donné qu'il s'agit d'un dérivé des sulfamides.

Il convient de noter que les diurétiques peuvent partiellement inhiber la lactation et que le furosémide passe dans le lait maternel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments affectés par l'épuisement des réserves de potassium ou qui provoquent l'épuisement

Il a été rapporté que le furosémide entraîne un blocage neuromusculaire prolongé chez les patients prenant des agents bloquants neuromusculaires dépolarisants (comme le chlorure de tubocurarine et le triéthiodure de gallamine), probablement en raison de l'épuisement des réserves de potassium ou de la diminution de l'excrétion urinaire du relaxant musculaire. Le furosémide peut également entraîner une diminution de la réactivité artérielle aux amines pressives (voir **MISES EN GARDE**).

Certains médicaments comme les corticostéroïdes, la corticotrophine et l'amphotéricine B causent également la perte de potassium et une déplétion potassique grave peut se produire lorsque l'un de ces médicaments est administré pendant un traitement par le furosémide.

Warfarine : Les diurétiques sulfamidés peuvent intensifier l'effet de la warfarine.

Lithium : Un traitement diurétique peut augmenter les concentrations de lithium et potentialiser les effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium (comme l'ataxie, la confusion et la désorientation mentale). Si ces médicaments sont administrés en même temps, un ajustement de la posologie du lithium peut s'avérer nécessaire et des dosages plus fréquents des concentrations sériques de lithium sont de mise afin de minimiser la toxicité potentielle, en particulier lorsque le traitement est combiné à une restriction sodique.

Agents antidiabétiques : L'administration de furosémide chez les patients diabétiques peut perturber l'effet hypoglycémiant de l'insuline ou des agents antidiabétiques oraux (voir **PRÉCAUTIONS**). Un ajustement de la posologie de l'agent antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

Agents antihypertenseurs : On peut intensifier l'effet antihypertenseur de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec le furosémide. Une hypotension marquée peut être constatée et peut parfois évoluer en choc, notamment en association avec des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante de furosémide avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë.

Indométacine : Des études cliniques ont montré que l'administration de l'indométacine peut réduire les effets natriurétiques et antihypertenseurs du furosémide chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'indométacine. Par conséquent, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer si on obtient l'effet désiré du furosémide lorsqu'on ajoute de l'indométacine au schéma thérapeutique d'un patient recevant du furosémide ou vice versa. L'indométacine bloque l'augmentation de l'activité rénine plasmatique induite par le furosémide. Il convient de garder cette information à l'esprit lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique chez les patients hypertendus.

Autres médicaments

L'administration concomitante d'antibiotiques de la famille des aminosides et du furosémide ou d'autres médicaments ototoxiques peut entraîner une incidence accrue d'ototoxicité. L'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée. On doit également prendre en considération la possibilité que le furosémide par voie intraveineuse augmente la toxicité des aminosides en modifiant les concentrations sériques et tissulaires de l'antibiotique. Il a été proposé mais non prouvé que le furosémide augmente la néphrotoxicité de la néomycine et de la céphaloridine; l'administration concomitante de ces médicaments est donc déconseillée.

Il a été rapporté dans la littérature que les diurétiques comme le furosémide peuvent potentialiser la néphrotoxicité des céphalosporines. Par conséquent, l'administration simultanée de ces médicaments et du furosémide n'est pas à envisager.

Il a été rapporté que le furosémide et les salicylates possèdent des sites d'excrétion rénale concurrentiels; les patients recevant des doses élevées de salicylates avec du furosémide peuvent être exposés aux effets toxiques des salicylates avec une dose plus faible que d'habitude.

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

Les patients épileptiques recevant un traitement anticonvulsivant chronique (comme du phénobarbital et de la phénytoïne) peuvent présenter une réponse diurétique réduite au furosémide par rapport aux cas témoins. Il a été postulé que la sensibilité rénale au furosémide est diminuée par les médicaments antiépileptiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets hydriques, électrolytiques, cardiovasculaires et rénaux

Une déplétion électrolytique s'est produite lors du traitement par le furosémide, en particulier chez les patients recevant des doses plus élevées et un régime hyposodique. L'épuisement des réserves d'électrolyte se manifeste par des effets indésirables attribués à différents systèmes du corps et comprend les effets suivants : faiblesse, étourdissements, somnolence, polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique, léthargie, transpiration, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion mentale, météorisme, soif, maux de tête, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et troubles du rythme cardiaque. (Voir **PRÉCAUTIONS**).

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

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

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

Le furosémide augmente l'excrétion du calcium; de rares cas de tétanie ont été rapportés.

Des élévations passagères du taux d'azote uréique sanguin ont été observées, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. De fortes doses de furosémide par voie intraveineuse peuvent provoquer une uricosurie temporaire. Les concentrations d'ammoniac sanguin peuvent être augmentées, en particulier chez les patients qui présentent déjà des concentrations élevées d'ammoniac sanguin.

Effets otiques

Des cas d'acouphène et de surdité passagère ont été rapportés. Des cas de surdité permanente ont été rapportés, principalement chez des enfants ayant subi une transplantation rénale. L'apparition de la surdité dans ces cas est généralement insidieuse et suit une évolution progressive jusqu'à 6 mois après le traitement par le furosémide. Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave qui reçoivent de fortes doses de furosémide par voie parentérale à des taux supérieurs à 4 mg/minute ou les patients recevant également des médicaments connus pour leur ototoxicité sont plus susceptibles de souffrir de déficiences auditives.

Effets gastro-intestinaux

Voici les effets gastro-intestinaux indésirables du furosémide : nausées, anorexie, irritations orales et gastriques, vomissements, crampes, diarrhées et constipation. Chez les enfants, l'envie impérieuse d'aller à la selle et des plaintes de douleurs abdominales d'intensité légère à modérée ont été rapportées après l'administration du furosémide par voie intraveineuse (voir **PRÉCAUTIONS**). De rares cas de goût sucré ont également été rapportés, mais aucune relation de causalité avec le médicament n'a été établie.

Effets métaboliques

Le furosémide peut entraîner une hyperglycémie et une glycosurie chez les patients ayant une prédisposition au diabète, probablement en raison de l'hypokaliémie. Le traitement par le furosémide a parfois entraîné une détérioration dans les cas de diabète manifeste et a parfois causé la manifestation d'un diabète sucré latent.

Effets sur le système nerveux

Voici les effets indésirables du furosémide sur le système nerveux : étourdissements, sensations ébrieuses, vertiges, maux de tête, xanthopsie, vision floue et paresthésies.

Effets hématologiques

Une anémie, une éosinophilie, une leucopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie (avec purpura) se sont manifestées chez des patients recevant le furosémide. De plus, de rares cas d'anémie aplasique et d'agranulocytose sensible au traitement ont été signalés.

Réactions dermatologiques et d'hypersensibilité

Les réactions cutanées indésirables et/ou d'hypersensibilité au furosémide comprennent le purpura, la photosensibilité, les éruptions cutanées, l'urticaire, le prurit, la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe, l'épidermolyse bulleuse et l'angéite nécrosante (vascularite et vascularite cutanée). Les patients présentant une sensibilité connue aux sulfamides peuvent présenter des réactions allergiques au furosémide. Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves, pouvant entraîner le choc, ont été observées en de rares occasions.

Effets locaux

Des thrombophlébites et des embolies ont eu lieu avec l'administration par voie intraveineuse.

Effets endocriniens

Il a été démontré que le furosémide peut inhiber la liaison de la T4 dans le plasma à des concentrations élevées. Bien que la signification clinique de ces résultats doive être élucidée, un tel effet peut s'avérer un facteur qui contribue au développement d'un faible taux de T4 en cas de maladie grave.

Autres

Les effets indésirables du furosémide comprennent une transpiration accrue, une faiblesse, une agitation, des spasmes musculaires, des spasmes de la vessie et une augmentation de la fréquence mictionnelle. Des spasmes de la vessie peuvent être provoqués par la formation de cristaux à base de calcium dans l'urine.

Des ictères cholestatiques intrahépatiques et des pancréatites ont également eu lieu chez des patients recevant du furosémide. Le furosémide peut éventuellement aggraver ou activer le lupus érythémateux systémique.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) 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 TRAITEMENTS D'UNE SURDOSE

Symptômes

Une déshydratation, une déplétion électrolytique et une hypotension peuvent être causées par une surdose. Une surdose peut provoquer un coma hépatique chez les patients cirrhotiques.

Traitement

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

Pour traiter une surdose présumée, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Furosémide injectable USP ne devrait pas être ajouté dans la tubulure d'une solution pour perfusion en cours. Il ne doit pas non plus être mélangé avec d'autres médicaments dans le sac de perfusion.

N'utilisez pas l'injection si la solution est jaune.

Pour une perfusion intraveineuse, le furosémide doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion, une solution de lactate de Ringer ou une solution de dextrose à 5 %. Le furosémide peut précipiter, et est donc incompatible, avec les solutions dont le pH résultant serait inférieur à 5,5. Le mélange intraveineux de Furosémide injectable USP doit être utilisé dans les 24 heures suivant sa préparation.

Furosémide injectable USP doit être administré sous forme de perfusion contrôlée à un taux inférieur à 4 mg/minute chez les adultes.

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

L'administration parentérale du furosémide doit être remplacée par un traitement par voie orale dès que possible. Lorsqu'on administre le furosémide à fortes doses, une attention particulière doit être accordée aux points suivants :

- Si le patient est en état de choc, on doit corriger l'hypovolémie et l'hypotension par des mesures appropriées avant le début du traitement.
- Toutes les anomalies graves des taux d'électrolytes sériques ou de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées à l'avance.
- Il est absolument essentiel d'assurer un drainage urinaire lors du traitement de patients atteints de maladies susceptibles de nuire à la miction comme une hypertrophie de la prostate ou qui présentent un état de conscience altéré.
- Il est important d'adapter la posologie aux besoins individuels en raison des grandes et imprévisibles variations individuelles en matière de réponse thérapeutique.
- L'équilibre exact entre la prise d'eau et la sortie d'eau doit être maintenu pendant toute la durée du traitement une fois que l'augmentation de la production urinaire souhaitée a commencé afin d'éviter l'hypovolémie ou l'hypotension. Un remplacement précis des électrolytes est également nécessaire.

Posologie

Furosémide injectable USP est exclusivement destiné à des patients sélectionnés qui présentent une filtration glomérulaire gravement atteinte (DFG inférieur à 20 mL/minute mais supérieur à 5 mL/minute) et qui n'ont pas répondu à des doses conventionnelles de furosémide.

Lorsque des perfusions de furosémide à hautes dose sont administrées, la posologie doit être individualisée selon la réponse du patient par titration de la dose tout en utilisant la dose plus faible possible pour obtenir l'effet thérapeutique maximum; le patient doit être étroitement surveillé pendant le traitement.

La posologie indiquée ci-dessous pour Furosémide injectable USP est réservée aux adultes. La posologie n'a pas encore été déterminée pour les enfants. L'administration de fortes doses de furosémide chez les enfants a été associée à une surdité permanente (voir **MISES EN GARDE**).

Si une dose unique conventionnelle de 40 à 80 mg par voie intraveineuse ne produit pas une diurèse suffisante dans les 30 minutes, un traitement par perfusion avec Furosémide injectable USP 250 mg peut être amorcé.

Dose initiale

250 mg (fiole de 25 mL) mélangé avec 250 mL d'une solution appropriée (voir ci-dessus) est administrée par perfusion intraveineuse **à un taux inférieur à 4 mg/min. (Temps de perfusion d'environ une heure pour 275 mL.)**

Dose supplémentaire

Si la dose initiale ne produit pas d'augmentation suffisante (au moins 40 à 50 mL par heure) de la diurèse, une seconde perfusion de 500 mg (diluée de façon appropriée) doit être entreprise une heure après la fin de la première. La durée de celle-ci est déterminée par le taux de perfusion maximal du furosémide, soit 4 mg par minute.

Pour les patients hypervolémiques, il est conseillé de donner Furosémide injectable USP non dilué ou avec un volume approprié (par exemple, 250 mg dans 50 mL de liquide de perfusion) afin d'éviter le risque d'hyperhydratation. **Les perfusions intraveineuses de la solution non diluée doivent être faites à l'aide d'un dispositif d'administration électronique précis pour assurer que la limite supérieure de 4 mg de furosémide (0,4 mL) par minute ne sera pas dépassée.**

Si une réponse diurétique satisfaisante est atteinte (40 à 50 mL/heure), la dose efficace peut être répétée toutes les 24 heures. Cependant, une dose quotidienne maximale de 1000 mg de Furosémide injectable USP ne devrait pas être dépassée.

Le critère pour l'établissement de la dose optimale consiste en une diurèse d'au moins 2,5 litres par jour.

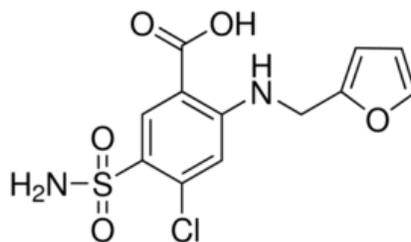
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Furosémide

Nom chimique : 4-chloro-N-furfuryl-5-acide sulfamoylanthranilique;
5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-([2-furanylméthyl]amino)-acide benzoïque

Formule structurelle :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Masse moléculaire : 330,75 g/mol

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.

COMPOSITION

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

RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA STABILITÉ ET À L'ENTREPOSAGE

Le furosémide injectable USP doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C.

DISPONIBILITÉ

Furosémide injectable USP est disponible dans des fioles de verre ambré de 25 mL, boîtes de 10.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie rénale : Chez les chiens, la diurèse et l'excrétion du sodium ont été induites par le furosémide à des doses de 0,125 mg/kg par voie intraveineuse ou de 0,5 mg/kg par voie orale; les effets maximaux ont été obtenus à des doses de 12,5 et 25 mg/kg respectivement. Une augmentation de l'excrétion du potassium n'a été observée qu'à des doses supérieures à 1 mg/kg. Le début de l'action est rapide pour les deux voies d'administration. La durée de l'activité est d'environ deux heures après l'administration intraveineuse et d'environ quatre heures après l'administration orale.

Le furosémide est efficace après une injection dans l'artère rénale, ce qui indique qu'il agit directement sur les reins. Chez l'homme, la diurèse déclenchée par le furosémide a pour résultat une excrétion accrue de sodium, de chlorures, de potassium, d'hydrogène, de calcium, de magnésium, d'ammonium, de bicarbonates et éventuellement de phosphates; l'excrétion urinaire des catécholamines totales est également augmentée. La réponse diurétique est similaire après une administration orale ou intraveineuse d'une dose égale de furosémide chez les patients ayant une fonction rénale normale. La diurèse et l'excrétion urinaire de sodium et de potassium étaient cependant plus élevées après l'administration intraveineuse de furosémide qu'après l'administration de doses orales égales lors d'une étude sur des patients urémiques.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Espèce	DL ₅₀ par voie intraveineuse
Souris	300 mg/kg
Rats adultes	700 mg/kg

Les signes de toxicité comprenaient un collapsus vasomoteur qui était parfois accompagné de légères convulsions. Les animaux survivants sont souvent devenus déshydratés et appauvris en électrolytes. La plupart des animaux ont présenté une activité motrice réduite, une faiblesse musculaire, une ataxie et une bradypnée.

Le furosémide a été signalé comme étant 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 albinos avec des doses de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/jour par voie orale. Soixante-seize rats ont survécu pendant un an. Dix rats dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées sont morts dans les dix jours suivant le début de la thérapie. On a observé des écoulements oculaires, de la léthargie, de l'anorexie, de la dyspnée et des pertes de poids chez les animaux recevant les doses de 200 mg/kg et de 400 mg/kg. Il s'est produit un décès dans le groupe 100 mg/kg, deux dans le groupe 200 mg/kg et dix dans le groupe 400 mg/kg. L'examen histologique des animaux qui sont décédés prématurément a révélé une dégénérescence basophile frappante des fibres du myocarde avec des infiltrations et des foyers nécrotiques qui évoquent un déséquilibre électrolytique grave.

Une importante augmentation du poids relatif des reins liée à la dose a été notée. Les changements pathologiques les plus fréquemment observés dans le rein ont été des changements dégénératifs de l'épithélium tubulaire manifestés par un gonflement des cellules et une augmentation de la densité du cytoplasme. Ce type de lésion a été le plus souvent observé dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées, mais rarement dans les autres groupes. Une nécrose focale de l'épithélium et une diminution de la taille des cellules en plus de l'accumulation de la calcification étaient parfois évidentes. Ces changements ont été considérés comme conformes à une néphropathie associée aux carences en potassium.

Chiens

Lors d'une étude de six mois, dix-huit chiens beagle sur vingt ont survécu à des doses orales quotidiennes de 0, 10, 30, 100 et 350 mg/kg. Les taux de sucre et d'azote uréique dans le sang étaient augmentés chez les animaux traités avec les doses les plus élevées; deux des quatre chiens de ce groupe sont morts. La plus forte dose a ensuite été réduite à 250 mg/kg. Les résultats des analyses d'urine sont restés à des valeurs normales tout au long de l'étude, sauf pour ce qui est du volume urinaire et des taux de créatinine et d'électrolytes. Ces changements sont en accord avec l'action d'un médicament diurétique.

Les conclusions pathologiques les plus fréquentes étaient des lésions rénales comprenant des calcifications et des lésions 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 fortement dilatés avec des parois épaissies. Aucun effet significatif ou constant sur le poids des organes n'était présent.

Singes

Lors d'une étude de 12 mois chez des singes rhésus, des doses orales quotidiennes de 27 mg/kg et 60 mg/kg de furosémide ont donné des résultats pathologiques qui consistaient en une dilatation des tubules contournés avec la présence de cylindre chez 3 des 20 animaux ayant reçu une dose de 27 mg/kg et chez 6 des 9 animaux ayant reçu une dose de 60 mg/kg. Ces lésions sont considérées comme étant liées à l'administration du médicament.

Études sur la reproduction et tératologiques :

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

Les résultats d'une étude effectuée sur les souris et de l'une des trois études effectuées sur les lapins ont également montré une incidence accrue de distension du bassin du rein et, dans certains cas, des uretères chez les fœtus provenant de mères traitées, comparativement aux fœtus du groupe témoin.

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

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

Chez les animaux ayant reçu le médicament par voie intraveineuse, une légère augmentation de la taille et de la rougeur au niveau de la veine injectée ainsi qu'un léger œdème de l'oreille ont été notés.

Une rougeur au point d'injection a été observée chez les animaux ayant reçu le médicament par voie intramusculaire.

RÉFÉRENCES

1. American Hospital Formulary Service, Drug Information, 1988: Furosemide Monograph, pp. 1456-1460.
2. Birtch AG, Zakheim RM, Jones LG, Barger AC. Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. *Circulation Research*, 1967; XXI: 869-878.
3. Brenner BM, Keimowitz RI, Wright FS, Berliner RW. An inhibitory effect of furosemide on sodium reabsorption by the proximal tubule of the rat nephron. *J Clin Investigation*, 1969; 48: 290-300.
4. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose furosemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol*, 1981; 15: 90-96.
5. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 1989. Furosemide Monograph, pp. 414- 415.
6. Hook JB, Blatt AH, Brody MJ, Williamson HE. Effects of several saluretic-diuretic agents on renal hemodynamics. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*, 1966; 154(3): 667-673.
7. Knoben JE, Anderson PO. Handbook of clinical drug data. Fifth edition, 1983: 518-520.
8. Kuhnel HJ, Gunther K, Stein G, Hoffmann-Traeger A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose furosemide in patients with chronic renal failure or nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharm Tox*, 1987; 25: 616-621.
9. Morelli OH, Moledo LI, Alanis E, Gaston OL, Terzaghi O. Acute effects of high dose furosemide in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J*, 1971; April Suppl: 29-35.
10. Morrin PAF. The effect of furosemide, a new diuretic agent, on renal concentrating and diluting mechanisms. *Can J Physiology & Pharmacology*, 1966; 44: 129-137.
11. Ogiso T, Iwaki M, Konishi Y. Effect of furosemide on plasma clearance, anticoagulant effect and protein binding of warfarin in rats. *J Pharm Dyn*, 1982; 5: 829-840.
12. Quick CA, Hoppe W. Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol*, 1975; 84: 94-101.
13. Stein JH, Wilson CB, Kirkendall WM. Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J Lab & Clin Med*, 1968; 7(4): 654-665.
14. Stockgit JR, Lim CF, Barlow JW, Stevens V, Topliss DJ, Wynne KN. High concentrations of furosemide inhibit serum binding and thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 59: 62-66.
15. Sanofi-aventis Canada Inc., Monographie de produit, LASIX (comprimés de furosémide USP) Comprimés 20 mg, 40 mg, numéro de contrôle 151334, date de révision : le 14 février 2012.
16. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit, Furosémide Spécial SDZ, numéro de contrôle 154358, date de révision : le 1^{er} juin 2012.
17. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit, Furosémide Spécial, numéro de contrôle 153154, date de révision : le 6 septembre 2012.