

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

L'INJECTION DE ^{Pr}FUROSEMIDE USP

(10 mg/mL)

Stérile

Diurétique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de préparation:
31 Août 2018

Contrôle # 202828

L'injection de furosémide 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 rénale

Chez les chiens, le furosémide a démontré des propriétés diurétiques. L'extraction de diurèse et de sodium a été induite par des doses de 0,125 mg/kg administrées par voie intraveineuse ou de 0,5 mg/kg administrées par voie orale.

L'excrétion maximale d'eau et de sodium est obtenue par des doses orales et intraveineuses de 12,5 et 25 mg/kg respectivement. Une excrétion accrue de potassium ne peut être démontrée qu'avec des doses supérieures à 1 mg/kg. Le début de l'action est rapide après administration intraveineuse et orale et la durée de l'activité est d'environ 2 et 4 heures respectivement.

Le furosémide produit un diurèse immédiat après l'administration intraveineuse et est efficace unilatéralement après l'injection dans une artère rénale. Son action, par conséquent, est directement sur le rein. La réponse diurétique est rapide et relativement brève. À l'apogée de la réponse diurétique, 30-40% de la charge de sodium filtrée peut être excrétée, avec du potassium et du chlorure comme l'anion principal. Le furosémide augmente la production de potassium à la suite d'une sécrétion de potassium distale accrue.

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

Dans des conditions d'acidose ou de alcalose, le diurétique produit un chloruresis sans augmentation de l'excrétion de bicarbonate. Il n'inhibe pas l'anhydrase carbonique.

Sur la base des changements dans la production d'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Cependant, les sites d'action proximale sont également impliqués, comme déterminé par microponction. Une inhibition distale partielle de la réabsorption de sodium est également possible. Il diminue également l'excrétion urinaire de l'acide urique et l'administration prolongée peut conduire à hyperuricémie. Comme le urate est transporté dans le tube proximal, l'effet du médicament sur l'excrétion d'acide urique suggère un site d'action tubulaire proximal.

L'administration du furosémide peut induire une alcalose métabolique extracellulaire, principalement en raison de la perte disproportionnée de chlorure, mais aussi, en partie, du fait de l'épuisement variable du potassium.

Métabolisme et excrétion

Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques.

Après l'administration intraveineuse du médicament, le diurèse se produit dans les 30 minutes et la durée de l'action est d'environ 2 heures.

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

Action

Des expériences animales utilisant des techniques d'arrêt-écoulement et de microponction ont démontré que le furosémide inhibe la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle ainsi que dans les tubules proximal et distal. L'action du furosémide sur le tube distal est indépendante de tout effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique ou l'aldostérone.

Le furosémide peut favoriser la diurèse dans les cas qui se sont déjà avérés résistants à d'autres diurétiques.

INDICATIONS

L'injection de furosémide USP est indiquée lorsqu'un début rapide et une diurèse intense sont souhaités, par exemple un oedème pulmonaire aigu, un oedème cérébral et lorsque le traitement par voie orale est exclu en raison d'une interférence avec l'absorption intestinale ou pour d'autres raisons. Généralement administrés aux patients hospitalisés ou ambulatoires. En cas d'urgence en dehors de ce réglage, la posologie recommandée doit être étroitement respectée et le patient doit être gardé sous observation rapprochée.

CONTRE-INDICATIONS

L'injection de furosémide USP est contre-indiquée chez les patients souffrant d'un arrêt rénal complet. Si l'augmentation de azotémie et de oliguria se produisent pendant le traitement de la maladie rénale progressive sévère, cessez le furosémide.

Dans le coma hépatique, le Précoma ou dans les États d'épuisement électrolytique, le furosémide ne doit pas être institué tant que la condition sous-jacente n'a pas été corrigée ou atténuée.

L'injection de furosémide USP est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au furosémide, aux médicaments dérivés du sulfonamide ou à tout ingrédient de la formulation ou de la composante du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section composition de la monographie de produit. Les patients allergiques à la sulfonamides (p. ex. sulfonamide antibiotiques ou sulfonylurées) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide.

Les hypokaliémie, hyponatrémie, hypovolémie, déshydratation ou hypotension sévères doivent être considérés comme des contre-indications jusqu'à ce que les électrolytes sériques, l'équilibre des fluides et la pression artérielle aient été rétablis à des niveaux normaux.

Comme le furosémide peut être capable de déplacer la bilirubine de l'albumine, au moins in vitro, il ne devrait pas être administrée aux nouveau-nés jaunisse ou aux nourrissons souffrant de maladies (par exemple une incompatibilité Rh, ictère non hémolytique familiale, etc.) avec le potentiel de provoquer une hyperbilirubinémie et peut-être kernicterus.

AVERTISSEMENTS

L'injection de furosémide USP doit être utilisée sous une surveillance médicale stricte et seulement dans un milieu hospitalier. Le furosémide est un puissant diurétique qui, s'il est donné en quantités excessives, peut conduire à une diurèse profonde avec l'eau et l'épuisement électrolytique. Par conséquent, une surveillance médicale attentive est nécessaire; la posologie et la posologie doivent être adaptées aux besoins de chaque patient. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'injection de furosémide USP administrée à des doses allant jusqu'à 100 mg doit être injectée lentement (1 à 2 minutes) lorsque la voie intraveineuse est utilisée.

Des cas d'acouphènes et de surdité reversible ont été signalés. On a également signalé des cas, la majorité chez les enfants en cours de transplantation rénale, où la surdité permanente s'est produite. Dans ces derniers cas, l'apparition de la surdité était généralement insidieuse et graduellement progressive jusqu'à six mois après la thérapie par le furosémide. La d ficiency auditive est plus susceptible de se produire chez les patients atteints de hypoprotéinémie ou de fonction rénale sévèrement réduite qui reçoivent de grandes doses de furosémide parentérale, à un taux supérieur à 4 mg/minute, ou chez des patients qui reçoivent également des médicaments connus pour être ototoxique. Comme cela peut entraîner des dommages irréversibles, ces médicaments ne doivent être utilisés avec le furosémide que s'il existe des raisons médicales impérieuses.

Le potentiel tératogène et embryotoxiques du furosémide chez l'homme est inconnu. Parce que le furosémide a été démontré pour produire des anomalies foetales dans les études de reproduction animale, il ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes ou chez les femmes de potentiel de procréation à moins que les avantages pour le patient l'emportent sur le risque possible pour le fœtus. Le traitement pendant la grossesse exige la surveillance de la croissance foetale.

Des diurétiques sulfonamide ont été signalés pour diminuer la réactivité artérielle des amines presseur et pour améliorer l'effet de la tubocurarine. Une grande prudence devrait être exercée dans l'administration de curare ou de ses dérivés aux patients qui subissent le furosémide thérapie et il est conseillé d'interrompre le furosémide pendant une semaine avant toute chirurgie élective.

Le furosémide devrait être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de cirrhose hépatique, car les altérations rapides de l'équilibre des fluides et des électrolytes et du traitement diurétique peuvent être liées au développement du syndrome de hépatorénal. Par conséquent, une observation stricte est nécessaire pendant la période de diurèse. Supplément de chlorure de potassium et, si nécessaire, un antagoniste de l'aldostérone sont utiles dans la prévention d'hypokaliémie et métabolique alcalose.

Des calcifications rénales ont été observées chez certains nourrissons gravement prématurément traités au furosémide par voie intraveineuse pour des oedèmes dus à la artériel du canal de brevet et à la maladie membranaire hyalines.

Chez les nourrissons prématurés, le furosémide peut précipiter néphrocalcinose/Néphrolithiase. Lorsqu'ils sont administrés à des nourrissons prématurés atteints d'un syndrome de détresse respiratoire dans les premières semaines de la vie, le traitement diurétique avec le furosémide peut accentuer le risque d'un brevet ductus artériel.

PRÉCAUTIONS

Une diurèse excessive induite par le furosémide peut entraîner la déshydratation et la réduction du volume sanguin, avec l'effondrement circulatoire et avec la possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie, particulièrement chez les patients âgés.

Le furosémide peut causer une déplétion électrolytique. L'électrolyte sérique fréquent et la détermination du contenu en CO₂ doivent être effectués pendant le traitement. Il est essentiel de remplacer les pertes d'électrolytes et de maintenir l'équilibre des fluides afin d'éviter tout risque d'épuisement électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie) et de hypovolémie, ou

d'hypotension.

Pendant la thérapie à long terme, un régime riche en potassium est recommandé. Des suppléments de potassium peuvent être exigés particulièrement quand des doses élevées sont employées pendant des périodes prolongées. Certaines perturbations électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie) peuvent accroître la toxicité de certains autres médicaments (p. ex. les préparations digitalisées et les médicaments induisant le syndrome de prolongement de l'intervalle QT. Une prudence particulière avec les niveaux de potassium est nécessaire lorsque le patient est sur les glycosides Digitalis, les stéroïdes appauvrissant le potassium, ou dans le cas des nourrissons et des enfants. La supplémentation en potassium, la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement du furosémide peuvent être nécessaires.

Puisque la restriction de sodium rigide favorise à la fois hyponatrémie et hypokaliémie, la restriction stricte dans l'apport de sodium n'est pas recommandée chez les patients recevant la thérapie de furosémide.

Le furosémide peut abaisser les taux sériques de calcium et de rares cas de tétanie ont été signalés. Les niveaux de calcium doivent être surveillés périodiquement.

Chez les enfants, le désir de déféquer, les plaintes de douleurs abdominales et des crampes ont été rapportés après furosémide par voie intraveineuse. Une association de ces symptômes avec un faible taux sérique de calcium et / ou un faible rapport calcium / protéine est possible.

Des contrôles périodiques de l'urine et du glucose sanguin doivent être effectués chez les diabétiques et même chez les personnes soupçonnées de diabète latent lors de la réception du furosémide. Des augmentations de la glycémie et des altérations des tests de tolérance au glucose avec des anomalies du jeûne et des taux de glycémie postprandiale de deux heures ont été observées. De rares cas de précipitation de diabète sucré ont été signalés.

Une surveillance particulièrement attentive est nécessaire:

- patients atteints de hypoprotéinémie. Une dose prudente de titrage est nécessaire.
- prématurés. La fonction rénale doit être surveillée et l'échographie rénale doit être effectuée
- patients qui seraient à un risque particulier d'une chute prononcée de la pression artérielle
- patients atteints du syndrome hépatorénal

Des hyperuricémie asymptomatiques peuvent se produire et une attaque de goutte peut rarement être précipitée.

Puisque le furosémide est un dérivé sulfonamide, il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une sensibilité sulfonamide connue.

Il a été rapporté dans la littérature que les diurétiques comme le furosémide peuvent améliorer la néphrotoxicité des céphalosporines. Par conséquent, l'administration simultanée de ces médicaments avec le furosémide n'est pas souhaitable.

Les patients recevant des doses élevées de salicylates en conjonction avec le furosémide peuvent éprouver une toxicité du salicylate à des doses inférieures en raison de la compétition pour les sites d'excrétion rénale.

Des études cliniques ont montré que l'administration de l'indométhacine peut réduire l'effet natriurétique et antihypertenseurs du furosémide chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse postaglandin par l'indométhacine. Comme l'indométhacine est ajouté au régime de traitement d'un patient recevant du furosémide ou vice versa, le patient doit être observé de près pour déterminer si l'effet désiré du furosémide est obtenu. L'indométhacine bloque l'augmentation induite par le furosémide de l'activité rénine plasmatique. Ceci doit être gardé à l'esprit lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique chez les patients hypertendus.

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

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des diurétiques sulfonamide ont été signalés pour diminuer la réactivité artérielle aux amines presseur et pour améliorer l'effet des défrisants musculaires de type tubocurarine ou curare.

Chez les patients hypertendus oedémateux traités avec des agents antihypertenseurs, il faut prendre soin de réduire la dose de ces médicaments lorsque le furosémide est administré, puisque le furosémide potentialise leur effet d'hypotension. En particulier en combinaison avec des inhibiteurs de l'ECA, une hypotension marquée peut être observée parfois progresser vers le choc. L'administration concomitante de furosémide avec des inhibiteurs de l'ECA peut conduire à une détérioration de la fonction rénale et, dans des cas isolés, à une insuffisance rénale aiguë.

Puisque le furosémide est un dérivé sulfamide, il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une sensibilité sulfamide connue.

En cas d'utilisation concomitante de laxatifs, le risque d'une perte de potassium accrue doit être pris en considération. Glucocorticoïdes, carbénoxolone et réglisse peut également augmenter la perte de

potassium.

Il a été rapporté dans la littérature que les diurétiques tels que le furosémide peuvent améliorer la néphrotoxicité de céphaloridine. Par conséquent, l'administration concomitante des deux médicaments n'est pas souhaitable.

L'administration du furosémide aux patients diabétiques peut entraîner une diminution possible du contrôle diabétique. Des ajustements de dosage de l'agent anti-diabétique peuvent être nécessaires.

La clairance rénale du lithium est diminuée chez les patients recevant du furosémide, et la toxicité au lithium peut en résulter.

Les patients recevant des doses élevées de salicylates en conjonction avec le furosémide peuvent éprouver une toxicité du salicylate à des doses inférieures en raison de la compétition pour les sites d'excrétion rénale.

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'indométhacine, l'acide acétylsalicylique) peuvent atténuer l'effet du furosémide et peuvent provoquer une insuffisance rénale en cas de hypovolémie préexistant. Les médicaments probénécide et anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) peuvent également atténuer l'effet du furosémide.

Des études cliniques ont montré que l'administration de l'indométhacine peut réduire l'effet natriurétique et anti-hypertensive du furosémide chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'indométhacine. Par conséquent, lorsque l'indométhacine est ajouté au traitement d'un patient recevant du furosémide, ou lorsque le furosémide est ajouté au traitement d'un patient recevant du furosémide, le patient doit être observé de près pour déterminer si l'effet désiré du furosémide est obtenu.

L'indométhacine bloque l'augmentation induite par le furosémide de l'activité rénine plasmatique. Ce fait doit être gardé à l'esprit lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique chez les patients hypertendus.

L'administration de furosémide intraveineux dans les 24 heures après l'ingestion d'hydrate de chloral a causé la sensation de chaleur, de transpiration, d'agitation, de nausées, d'élévation de la pression artérielle et de tachycardie dans des cas isolés.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

L'épuisement électrolytique s'est produit pendant le traitement avec le furosémide, en particulier chez les patients recevant des doses plus élevées et une prise de sel restreinte. L'épuisement électrolytique se manifeste par des réactions indésirables attribuées à divers systèmes du corps: faiblesse, étourdissements, somnolence, polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique, léthargie, transpiration, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion mentale, météores, soif, maux de tête, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et troubles du rythme cardiaque. (Voir les PRÉCAUTIONS).

Une diurèse trop vigoureuse peut provoquer une hypotension orthostatique ou des épisodes d'hypotension aiguë, qui peuvent causer des signes et des symptômes tels que l'altération des concentrations et des réactions, des étourdissements ou une intolérance orthostatique.

Diurèse excessive induite par l'injection de furosémide USP peut entraîner la déshydratation et la réduction du volume sanguin, avec l'effondrement circulatoire et avec la possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie en particulier chez les patients âgés.

Les réactions d'hypersensibilité au furosémide comprennent le purpura, la photosensibilité, la paresthésie, l'éruption cutanée et la fièvre. Les réactions d'hypersensibilité systémique sont la vascularite interstitielle et la angiiitis nécrosante.

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères (p. ex. avec un choc) se produisent rarement.

L'augmentation des transaminases hépatiques ont été rapportés.

Des élévations transitoires du taux d'azote uréique du sang ont été observées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Comme avec d'autres diurétiques, il peut y avoir une élévation transitoire de la créatinine sérique, l'acide urique (qui peut conduire à une attaque de goutte chez les patients prédisposés), le cholestérol et les taux de triglycérides pendant le traitement du furosémide.

Au début du traitement, la diurèse excessive peut donner lieu, en particulier chez les patients âgés, à un sentiment de pression dans la tête, des étourdissements, sécheresse de la bouche, ou le flou de la vision.

Les symptômes de la miction obstruée (p. ex. hydronéphrose, hypertrophie de la prostate, ureterostenosis) peuvent se manifester ou être aggravés pendant les médicaments avec des diurétiques.

Thrombophlébite et embolies se sont produits.

Les cas d'acouphènes, la surdité réversible et le vertige ont été signalés après l'administration parentérale du furosémide. La déficience auditive est plus susceptible de se produire chez les patients atteints de hypoprotéinémie ou de fonction rénale sévèrement réduite qui reçoivent de grandes doses de furosémide parentérale, à un taux supérieur à 4 mg/min, ou chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments ototoxique.

Chez les enfants, le désir de déféquer, les plaintes de douleurs abdominales et des crampes ont été signalés (voir les PRÉCAUTIONS).

Des douleurs transitoires au site d'injection après injection intramusculaire ont été signalées. Les effets gastro-intestinaux indésirables du furosémide comprennent les nausées, les vomissements et la diarrhée.

L'anémie, la éosinophilie, la leucopénie et la thrombocytopénie (avec purpura) se sont produites, ainsi que la agranulocytose, l'anémie aplastique et l'anémie hémolytique.

L'hypotension orthostatique, la thrombocytopénie et la embolie ont été observées. Paresthésie, vision floue et maux de tête ont été signalés.

Diurèse induite par le furosémide peut être associée à des spasmes de la vessie et l'envie d'uriner.

Diverses formes de dermatite (par exemple dermatite bulleuse), y compris l'urticaire, l'érythème polymorphe, la dermatite exfoliative, le prurit et l'épidermolyse bulleuse se sont produites.

Les réactions dermatologiques au furosémide comprennent également le purpura et l'éruption cutanée. Des hyperuricémie asymptomatiques peuvent se produire et la goutte peut rarement être précipitée. Uricosuria temporaire a été signalé.

Un ictère cholestatique intrahépatique et une pancréatite ont également été observés chez des patients recevant du furosémide.

En outre, les réactions indésirables rares suivantes ont été signalées: goût sucré, brûlures buccales et gastriques et gonflement paradoxal.

Rapport des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Appeler sans frais à 1-866-234-2345.

NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes: La déshydratation, l'épuisement électrolytique et l'hypotension peuvent être causés par un surdosage ou par ingestion accidentelle. Chez les patients cirrhotiques, le surdosage peut précipiter le coma hépatique.

Traitement: Arrêter le médicament. Remplacez les pertes excessives de liquide et d'électrolyte. Les électrolytes sériques, le niveau de dioxyde de carbone et la pression artérielle doivent être déterminés fréquemment. Un drainage adéquat doit être assuré chez les patients souffrant d'obstruction de sortie de la vessie urinaire (comme l'hypertrophie prostatique).

Le furosémide n'est pas enlevé par hémodialyse.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

N'ajoutez pas de furosémide dans le tube d'une solution de perfusion en cours d'exécution.

Les changements de la pression artérielle doivent être soigneusement surveillés lorsque le furosémide est utilisé avec d'autres médicaments antihypertenseurs, en particulier pendant la thérapie initiale. Le dosage d'autres agents doit être réduit 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 tombe sous les effets potentialisateur du furosémide, une réduction supplémentaire de la posologie ou même l'abandon d'autres médicaments antihypertenseurs peut être nécessaire.

Adultes

Œdème: La dose initiale habituelle est de 20 à 40 mg injectés IM ou IV en dose unique. injections IV doit être administrée lentement sur une période de 1 à 2 minutes. Ordinairement, une diurèse rapide s'ensuit.

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

Le furosémide par voie parentérale devrait être remplacé par un traitement oral dès que cela est pratique.

Aiguë Œdème pulmonaire: Administrez 40 mg IV lentement, suivie d'une autre 40 mg IV 1 à 1,5 heures plus tard, comme l'indique l'état du patient.

Enfants

Thérapie d'Institut à l'hôpital, chez des patients soigneusement choisis, sous observation étroite avec la surveillance fréquente des électrolytes sériques.

N'ajoutez pas de furosémide dans le tube d'une solution de perfusion en cours d'exécution.

La dose initiale doit être comprise entre 0,5 et 1,0 mg/kg de poids corporel. La dose journalière totale (administrée en doses divisées de 6 à 12 heures d'intervalle) ne doit pas excéder 2 mg/kg par voie orale ou 1 mg/kg de parentérale.

Chez le nouveau-né et chez les bébés prématurés, la dose journalière ne doit pas dépasser 1 mg/kg.

Adopteur un horaire de dosage intermittent le plus tôt possible en utilisant la dose efficace minimale au plus long intervalle possible. Une prudence particulière avec les concentrations de potassium est toujours souhaitable lorsque le furosémide est utilisé chez les nourrissons et les enfants.

Absorption, métabolisme et excrétion

Après l'administration intraveineuse de l'injection de furosémide USP, le diurèse se produit dans les 30 minutes et la durée de l'action est d'environ 2 heures.

L'excrétion urinaire est réalisée à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire proximale; ensemble, cela représente environ 2/3 de la dose, le reste étant excrété dans les fèces. Une petite fraction est métabolisé par clivage de la chaîne latérale.

Le tableau suivant résume la cinétique d'élimination du furosémide.

Sujets	Voie d'administration	Dose (mg)	Taux d'administration	Excrétion biliaire	Concentration max. de sérique	t _{1/2} (hr)
Normal	Orale	40	--	10-15%	< 1 mcg/ml	4,0
Normal	I.V.	40	Bolus	10-15%	2.5 mcg/ml	4,5
Insuffisance rénale	I.V.	1000	25 mg/min	60%	53 mcg/ml	13,5
Insuffisance rénale	I.V.	1000	4 mg/min	--	29 mcg/ml	--

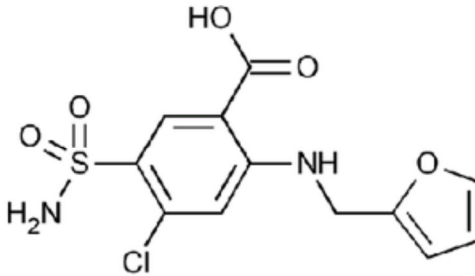
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre: Furosémide

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

Formule structurale:



Formule moléculaire: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Masse moléculaire: 330,75 g/mol

Description: Une poudre cristalline blanche à presque blanche pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol (96%) pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Il se dissout dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins. Le point de fusion est 206 °C.

COMPOSITION

Chaque mL d'injection de furosémide USP contient: furosémide 10 mg, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et l'eau pour l'injection.

RECOMMANDATIONS DE STABILITÉ ET STOCKAGE

Conserver entre 15° C et 30° C. Protéger de la lumière.

DISPONIBILITÉ

L'injection de furosémide USP est disponible dans les flacons ambrés à usage unique 2 mL, les boîtes de 25 et les flacons ambrés à usage unique 4 mL, boîtes de 25.

TOXICOLOGIE

Aigu

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

La plupart des animaux présentaient une réduction de l'activité motrice, faiblesse musculaire, ataxie et bradypnée.

Le furosémide a été signalé comme étant plus toxique chez les 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 a été administré par intubation gastrique sous la forme d'une suspension aqueuse.

Des rejets de l'œil, de la léthargie, de l'anorexie, de la dyspnée et de la perte de poids ont été observés chez des animaux recevant 200 mg/kg et 400 mg/kg de doses.

Un décès dans les 100 mg/kg, deux dans les 200 mg/kg et dix dans le groupe de 400 mg/kg s'est produit. Il y a eu une augmentation significative de la dose liée au poids relatif des reins. Des lésions cardiaques et hépatiques, liées au furosémide, ont été observées.

L'examen histologique du myocarde a révélé une fibrose locale sévère, semblable à la fibrose induite par une carence en potassium.

Les changements pathologiques les plus consistants observés dans le rein ont été des changements dégénératives dans l'épithélium tubulaire manifesté par des cellules enflées avec une densité accrue du cytoplasme.

Occasionnellement, une nécrose focale de l'épithélium et une diminution de la taille des cellules étaient évidentes et l'accumulation de certains matériaux de décalcification. Ces changements ont été considérés comme compatibles avec la néphropathie de carence en potassium.

Chiens

Dans une étude de six mois, vingt chiens beagle ont été traités avec des doses quotidiennes orales 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 concentrations de sucre dans le sang et d'azote de l'urée étaient élevées chez les animaux traités avec les doses les plus élevées.

Ces normalisés après le traitement a été arrêté. L'analyse d'urine remained normale tout au long de l'enquête, sauf pour le volume urinaire, la créatinine et les niveaux d'électrolyte. Ces changements sont conformes à l'action d'un médicament diurétique.

Il n'y a pas eu d'effet significatif ou constant sur le poids des organes. Les résultats pathologiques les plus consistants étaient les lésions rénales constituées de calcifications et de cicatrices du parenchyme rénal à toutes les doses > 10 mg/kg. La capsule rénale au-dessus de ces lésions a parfois montré des vaisseaux lymphatiques étonnamment agrandis avec des parois épaissies.

Dans une étude de 12 mois chez des singes rhésus, des doses quotidiennes de furosémide de 27 mg/kg et de 60 mg/kg ont provoqué des résultats pathologiques qui consistaient en des tubules alambiqués dilatés avec des moulages chez 3 animaux sur 20 donnés à 27 mg/kg et chez 6 animaux sur 9 administrés à 60 mg/kg. Ces lésions étaient considérées comme liées à la drogue.

Études reproductrices et tératologiques

Des études reproductrices et tératologiques ont été réalisées chez des souris, des rats, des lapins, des chats, des chiens et des singes. À l'exception des souris et des lapins, aucune anomalie attribuée au furosémide n'a été décelée.

Le furosémide a causé des décès maternels inexplicables et des avortements chez le lapin à une dose quotidienne de 50 mg/kg (approximativement trois fois la dose journalière maximale recommandée de 1000 mg par voie orale) administrée entre les jours 12 à 17 de la gestation. Dans une autre étude sur les lapins, une dose de 25 mg/kg a causé des décès maternels et des avortements. Dans une troisième étude, aucun des lapins gravides n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données des études ci-dessus indiquent la létalité fœtale qui peut précéder les décès maternels.

Les résultats d'une étude chez la souris et l'un des trois études effectuées chez le lapin ont montré une augmentation de l'incidence de la distension du bassin et, dans certains cas, des uretères dans les fœtus provenant de femelles traitées, comparativement à l'incidence du fœtus dans le groupe de contrôle.

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

Chez les animaux injectés par voie intraveineuse, on a noté une légère augmentation de la taille et de la rougeur dans la veine injectée ainsi qu'un léger oedème dans l'oreille.

Des rougeurs au site d'injection ont été observés chez les animaux injectés par voie intramusculaire.

LES RÉFÉRENCES

1. American Hospital Formulary Service, Renseignements sur les médicaments, 1988: Monographie du furosémide, pp. 1456-1460.
2. Birtch AG, Zakheim RM, Jones LG, Barger AC. Redistribution du flux sanguin rénal produit par le furosémide et l'acide éthacrynique. Recherche de circulation, 1967; XXI: 869-878.
3. Brenner BM, Keimowitz RI, Wright FS, Berliner RW. Effet inhibiteur du furosémide sur la réabsorption du sodium par le tube proximal du néphron de rat. J Clin Investigation, 1969; 48:290-300.
4. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. Furosémide à forte dose dans une insuffisance rénale aiguë: un essai contrôlé. Clin Nephrol, 1981; 15: 90-96.
5. Compendium des produits pharmaceutiques et des spécialités, 1989. Monographie du furosémide, pp. 414-415.
6. Hook JB, Blatt AH, Brody MJ, Williamson HE. Effets de plusieurs salidiurétique-diurétiques sur la hémodynamique rénale. J Pharmacol Experimental Therapeutics, 1966; 154(3): 667-673.
7. Knoben JE, Anderson PO. Manuel des données cliniques sur les médicaments. Cinquième édition, 1983: 518-520.
8. Kuhnel HJ, Gunther K, Stein G, Hoffmann-Traeger A. Pharmacocinétique et pharmacodynamique du furosémide à forte dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ou de syndrome néphrotique. Int J Clin Pharm Tox, 1987; 25: 616-621.
9. Morelli OH, Moledo LI, Alanis E, Gaston OL, Terzaghi O. Les effets aigus du furosémide à forte dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Postgrad Med J, 1971; Avril Suppl: 29-35.
10. Morrin PAF. L'effet du furosémide, un nouvel agent diurétique, sur les mécanismes de concentration et de dilution rénaux. Can J Physiology & Pharmacology, 1966; 44: 129-137.
11. Ogiso T, Iwaki M, Konishi Y. Effet du furosémide sur la clairance plasmatique, l'effet anticoagulant et la liaison protéique de la warfarine chez le rat. J Pharm Dyn, 1982; 5: 829-840.
12. Quick CA, Hoppe W. Surdité permanente associée à l'administration du furosémide. Ann Otol, 1975; 84: 94-101.
13. Stein JH, Wilson CB, Kirkendall WM. Différences dans les effets aigus du furosémide et de l'acide éthacrynique chez l'homme. J Lab & Clin Med, 1968; 7(4): 654-665.
14. Stockgit JR, Lim CF, Barlow JW, Stevens V, Topliss DJ, Wynne KN. De fortes concentrations de furosémide inhibent la liaison sérique et la thyroxine. J Clin Endocrinol Metab, 1984; 59: 62-66.
15. Sanofi-aventis Canada Inc., Monographie de produit, LASIX (Comprimés de furosémide USP) Comprimé de 20 mg, 40 mg, Contrôle #151334, Date de révision: 14 Février 2012.
16. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit, L'injection de furosémide SDZ, Contrôle #153987, Date de révision: 27 Mars 2012.