

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr FUROSEMIDE POUR INJECTION USP**  
(10 mg/mL) Stérile

Diurétique

Hikma Canada Limited  
5995 Avebury Road, Suite 804  
Mississauga, Ontario  
L5R 3P9

Date de préparation :  
26 avril 2022

Numéro de contrôle : 262710

**PrFUROSÉMIDE POUR INJECTION USP**  
**(10 mg/mL)**

**CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Diurétique

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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

**Pharmacologie rénale**

Chez les chiens, le furosémide a des effets diurétiques. On a obtenu une diurèse et une excrétion de sodium à des doses intraveineuses de 0,125 mg/kg ou orales de 0,5 mg/kg.

On obtient l'excrétion maximale d'eau et de sodium avec des doses orales et intraveineuses de 12,5 mg/kg et de 25 mg/kg respectivement. L'augmentation de l'excrétion de potassium n'est notable qu'à des doses supérieures à 1 mg/kg. Le délai d'action est rapide après administration intraveineuse et orale, et la durée d'action est de 2 heures et 4 heures respectivement.

Après administration intraveineuse, le furosémide produit une diurèse immédiate. Son efficacité est unilatérale après injection dans une artère rénale. Le furosémide agit donc directement sur le rein. L'effet diurétique est rapide et relativement bref. Au point culminant de la diurèse, de 30 % à 40 % de la charge sodique filtrée peut être excrétée, ainsi qu'une certaine quantité de potassium, le chlorure étant le principal anion. Le furosémide accroît l'excrétion du potassium parce qu'il augmente la sécrétion de potassium dans le tubule distal.

Les variations de l'équilibre acido-basique n'ont pas d'influence sur l'action diurétique du furosémide.

En présence d'une acidose ou d'une alcalose, le furosémide produit une excrétion de chlorure de sodium sans augmenter l'excrétion des bicarbonates. Il n'inhibe pas l'anhydrase carbonique.

Suivant les changements dans la production d'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle. La microponction indique cependant que les sites d'action proximaux sont également touchés. Une inhibition partielle de la réabsorption de sodium dans la partie distale est également possible. Le furosémide réduit aussi l'excrétion urinaire d'acide urique, et son administration prolongée peut entraîner une hyperuricémie. Comme l'urate est transporté dans le tubule contourné proximal, l'effet du médicament sur l'excrétion d'acide urique donne à penser que le furosémide agit aussi sur le tubule contourné proximal.

L'administration de furosémide peut causer une alcalose métabolique extracellulaire, essentiellement attribuable à la perte excessive de chlorures, mais aussi à la perte variable de potassium.

### **Métabolisme et excrétion**

Le furosémide se lie aux protéines plasmatiques.

La diurèse se produit dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse du médicament et elle dure environ 2 heures.

L'excrétion urinaire se fait tant par filtration glomérulaire que par sécrétion dans le tubule proximal. Une petite quantité est métabolisée par clivage de la chaîne latérale.

### **Action**

Des essais réalisés sur des animaux et faisant appel à la méthode de la diurèse interrompue ainsi qu'à la microponction ont montré que le furosémide inhibe la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle et dans les tubules contournés distal et proximal. L'action du furosémide sur le tubule contourné distal est indépendante de tout effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique ou l'aldostérone.

Le furosémide peut favoriser la diurèse chez les patients ayant des antécédents de résistance à d'autres diurétiques.

### **INDICATIONS**

Le furosémide pour injection USP est indiqué lorsqu'on souhaite un délai d'action rapide et une diurèse importante, c'est-à-dire dans les cas d'œdème pulmonaire aigu et d'œdème cérébral, lorsqu'un traitement par voie orale est exclu en raison d'une interférence avec l'absorption intestinale, ou pour d'autres raisons. Le furosémide est habituellement administré à des patients hospitalisés ou en consultation externe. Dans les cas urgents qui surviennent hors du milieu hospitalier ou clinique, on doit impérativement respecter la dose recommandée et garder le patient sous étroite observation.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Le furosémide pour injection USP est contre-indiqué en cas d'arrêt de la fonction rénale. Si une azotémie et une oligurie croissantes apparaissent durant le traitement d'une néphropathie évolutive grave, cesser l'administration du furosémide. En cas de coma hépatique, de précoma ou de déplétion électrolytique, l'administration de furosémide doit être différée jusqu'à rétablissement ou amélioration de la pathologie existante.

Le furosémide pour injection USP est contre-indiqué dans les cas d'antécédents connus d'hypersensibilité au furosémide, aux dérivés des sulfamides ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour la liste complète des ingrédients, consulter la section COMPOSITION de la monographie du produit. Les patients allergiques aux sulfamides (ex. : antibiotiques sulfonamidés ou sulfonylurées, par exemple) peuvent présenter une réaction croisée au furosémide.

Les cas graves d'hypokaliémie, d'hyponatrémie, d'hypovolémie, de déshydratation ou d'hypotension doivent être considérés comme des contre-indications tant que le bilan hydro-électrolytique et la pression artérielle ne sont pas revenus à la normale.

Comme le furosémide peut déplacer la bilirubine de l'albumine, du moins *in vitro*, ne pas l'administrer à des nouveau-nés ictériques ou à des nourrissons atteints d'affections susceptibles de causer une hyperbilirubinémie et un éventuel ictère nucléaire (ex. : incompatibilité Rhésus, maladie de Crigler et Najjar).

## **MISES EN GARDE**

**Le furosémide pour injection USP doit être utilisé sous surveillance médicale stricte et uniquement en milieu hospitalier. Le furosémide est un diurétique puissant qui, administré à trop forte dose, peut causer une diurèse profonde accompagnée d'une déplétion hydroélectrolytique. Par conséquent, une surveillance médicale étroite s'impose, et la posologie doit être ajustée aux besoins individuels du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**Jusqu'à des doses de 100 mg, le furosémide pour injection USP doit être administré lentement (sur 1 à 2 minutes) si on choisit la voie intraveineuse.**

Des cas d'acouphène et de surdité réversible ont été rapportés. Ont également été signalés des cas de surdité permanente, principalement chez des enfants subissant une greffe de rein. Dans ces derniers cas, la surdité s'est en général installée insidieusement et aggravée graduellement sur une période pouvant aller jusqu'à six mois après le traitement au furosémide. La déficience auditive est davantage susceptible d'apparaître chez les patients qui présentent une hypoprotéinémie ou une insuffisance rénale grave et qui reçoivent des doses élevées de furosémide par voie parentérale, à un taux supérieur à 4 mg/minute, ou chez les patients qui reçoivent également des médicaments reconnus pour être ototoxiques. Le risque de dommages irréversibles étant alors accru, ne combiner ces médicaments avec le furosémide que pour des raisons médicales impérieuses.

On ne connaît pas les risques tératogènes et embryotoxiques du furosémide chez les humains. Comme il a été constaté que le furosémide cause des anomalies fœtales chez les animaux ayant participé aux essais, ne pas l'administrer à des femmes enceintes ou pouvant l'être, sauf si les bienfaits pour la patiente l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. L'administration de furosémide à une femme enceinte requiert la surveillance électronique de la croissance foetale.

Il a été constaté que les diurétiques sulfamidés diminuent la réactivité artérielle des amines pressives et amplifient l'effet de la tubocurarine. Une extrême prudence est de rigueur lorsqu'on administre du curare ou un de ses dérivés à des patients qui reçoivent du furosémide. Il est recommandé de cesser l'administration de furosémide une semaine avant toute intervention chirurgicale non urgente.

Utiliser le furosémide avec prudence dans les cas de cirrhose, car les variations rapides de l'équilibre hydroélectrolytique et le traitement diurétique pourraient contribuer à l'apparition du syndrome hépato-rénal. Par conséquent, l'observation étroite du patient est de rigueur durant la diurèse. Un supplément de chlorure de potassium et, au besoin, un antagoniste de l'aldostérone peuvent aider à prévenir l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique.

On a rapporté des calcifications rénales chez certains grands prématurés à qui on a administré du furosémide intraveineux pour traiter un œdème consécutif à la persistance du canal artériel

et à la maladie des membranes hyalines.

Chez les nourrissons prématurés, le furosémide peut provoquer une néphrocalcinose ou une néphrolithiase. Administré à des nourrissons prématurés atteints d'un syndrome de détresse respiratoire au cours des premières semaines après la naissance, le furosémide peut accroître le risque de persistance du canal artériel.

## PRÉCAUTIONS

Une diurèse excessive provoquée par le furosémide peut causer une déshydratation et une hypovolémie avec collapsus circulatoire et, parfois, surtout chez les personnes âgées, une thrombose et une embolie vasculaire.

Le furosémide peut causer une déplétion électrolytique. Durant le traitement, on doit déterminer fréquemment les électrolytes sériques et les concentrations de CO<sub>2</sub>. Il est essentiel de remplacer les électrolytes perdus et de maintenir l'équilibre hydrique 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 si le furosémide est administré pendant une longue période. Des suppléments de potassium peuvent également être nécessaires, surtout si les doses sont élevées et administrées sur une longue période. Certains déséquilibres électrolytiques (ex. : hypokaliémie et hypomagnésémie) peuvent augmenter la toxicité d'autres médicaments, notamment les préparations digitaliques et les médicaments qui causent le syndrome d'allongement de l'intervalle Q-T. Des précautions particulières s'imposent au regard des taux de potassium lorsque le patient reçoit des glycosides digitaliques ou des stéroïdes susceptibles de causer une déplétion potassique, ou lorsque le patient est un nourrisson ou un enfant. L'administration de suppléments de potassium, la diminution de la dose ou la cessation du traitement au furosémide peut alors s'imposer.

Étant donné qu'une restriction sodique draconienne peut entraîner une hyponatrémie et une hypokaliémie, un régime pauvre en sel n'est pas recommandé pour les patients qui reçoivent du furosémide.

Le furosémide peut faire baisser les taux sériques de calcium, aussi de rares cas de tétanie ont-ils été rapportés. Il importe de déterminer régulièrement les taux sériques de calcium.

Chez les enfants, une forte envie de déféquer ainsi que des plaintes de douleurs et de crampes abdominales ont été rapportées après administration intraveineuse de furosémide. Il pourrait exister un lien entre ces symptômes et la baisse du taux de calcium et (ou) du rapport calcium : protéines.

Pour les patients qui sont diabétiques, y compris ceux chez qui on soupçonne un diabète latent, et qui reçoivent du furosémide, déterminer régulièrement la glycémie urinaire et sanguine. On a rapporté des augmentations du glucose sanguin ainsi que des résultats anormaux à l'épreuve d'hypoglycémie provoquée, caractérisés par une glycémie anormale à jeun et 2 heures après les repas. Ont également été rapportés de rares cas où le furosémide avait précipité l'apparition d'un diabète sucré.

Une surveillance étroite est requise dans les cas suivants :

- les patients présentant une hypoprotéïnémie; un ajustement posologique minutieux s'impose

alors.

- les nourrissons prématurés; on doit surveiller la fonction rénale et faire un échographie rénale.
- les patients qui présenteraient un risque accru en cas de forte baisse de la pression artérielle.
- les patients atteints du syndrome hépatorénal.

Une hyperuricémie asymptomatique peut apparaître. Dans de rares cas, le furosémide précipite l'apparition d'une crise de goutte.

Comme le furosémide est un dérivé des sulfamides, la prudence est de rigueur en présence d'antécédents de sensibilité aux sulfamides.

La littérature indique que les diurétiques tels que le furosémide peuvent augmenter la néphrotoxicité des céphalosporines. L'administration concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée.

L'administration concomitante de furosémide et de fortes doses de salicylés peut abaisser le seuil de toxicité des salicylés en raison de la concurrence de ces deux médicaments pour les mêmes sites d'excrétions rénaux.

Les études cliniques ont montré que l'administration d'indométhacine peut réduire les effets natriurétiques et antihypertenseurs du furosémide chez certains patients. Cette réaction a été attribuée à l'effet inhibiteur de l'indométhacine sur la synthèse des prostaglandines. Lorsque l'indométhacine s'ajoute à la médication d'un patient qui reçoit du furosémide, ou inversement, surveiller de près le patient pour s'assurer qu'il obtient les effets escomptés du furosémide. L'indométhacine bloque l'effet amplificateur du furosémide sur l'activité rénine plasmatique. En tenir compte lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique du patient hypertendu.

Noter que les diurétiques peuvent inhiber partiellement la lactation et que le furosémide passe dans le lait maternel.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Il a été constaté que les diurétiques sulfamidés réduisent la réactivité des artères aux amines pressives et amplifient l'effet de la tubocurarine et des myorelaxants apparentés.

Le furosémide accroît l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, chez les patients œdémateux qui prennent des agents antihypertenseurs et à qui l'on administre du furosémide, réduire la dose de ces agents antihypertenseurs. Tout particulièrement avec des IECA, une hypotension marquée peut s'observer et évoluer vers l'état de choc. L'administration concomitante de furosémide et d'un IECA peut causer une détérioration de la fonction rénale et, dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë.

Le furosémide est un dérivé des sulfamides. Administrer avec prudence dans les cas d'antécédents de sensibilité aux sulfamides.

L'administration concomitante de furosémide et de laxatifs doit tenir compte du risque de déplétion potassique accrue. Les glucocorticoïdes, le carbénoxolone et la réglisse peuvent aussi accroître la perte de potassium.

La littérature indique que les diurétiques tel le furosémide peuvent augmenter la néphrotoxicité de la céphaloridine. Par conséquent, l'administration concomitante du furosémide et de la céphaloridine n'est pas conseillée.

L'administration de furosémide à des diabétiques peut nuire au contrôle de la glycémie. Un ajustement de la posologie de l'agent antidiabétique peut être nécessaire.

Le furosémide diminue la clairance rénale du lithium. Il peut en résulter une lithiémie toxique.

L'administration concomitante de furosémide et de fortes doses de salicylés peut abaisser le seuil de toxicité des salicylés en raison de la concurrence de ces deux médicaments pour les mêmes sites d'excrétions rénaux

Les antiinflammatoires non stéroïdiens (indométhacine, acide acétylsalicylique, etc.) peuvent atténuer les effets du furosémide et causer une insuffisance rénale lorsqu'une hypovolémie existait déjà. Le probénécide et les anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbitone) peuvent également réduire les effets du furosémide.

Des études cliniques ont montré que l'administration d'indométhacine peut réduire les effets natriurétiques et antihypertenseurs du furosémide chez certains patients. On a attribué cette réaction à l'effet inhibiteur de l'indométhacine sur la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, lorsque l'indométhacine s'ajoute à la médication d'un patient qui reçoit de l'indométhacine, ou inversement, surveiller de près le patient pour s'assurer qu'il obtient les effets escomptés du furosémide. L'indométhacine bloque l'effet amplificateur du furosémide sur l'activité rénine plasmatique. En tenir compte lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique du patient hypertendu.

Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide dans les 24 heures suivant l'ingestion d'hydrate de chloral a provoqué des sensations de chaleur, une sudation, de l'agitation, des nausées, une hausse de la pression artérielle et une tachycardie.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Le furosémide cause une perte d'électrolytes, surtout si les doses sont élevées et que le patient a un régime faible en sel. La perte d'électrolytes se manifeste par des réactions indésirables de divers systèmes de l'organisme : faiblesse, étourdissement, somnolence, polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique, léthargie, sudation, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion, météorisme, soif, céphalées, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et arythmies. (Voir PRÉCAUTIONS.)

Une diurèse trop vigoureuse peut causer une hypotension orthostatique ou des accès d'hypotension

aigus, lesquels peuvent produire des signes et des symptômes tels qu'une altération de la concentration et des réactions, des vertiges ou une intolérance orthostatique.

Une diurèse excessive provoquée par le furosémide pour injection USP peut entraîner une déshydratation et une hypovolémie avec collapsus circulatoire et, parfois, surtout chez les personnes âgées, une thrombose et une embolie vasculaire.

Les réactions d'hypersensibilité au furosémide comprennent les suivantes : purpura, photosensibilité, paresthésie, rash et fièvre. Les réactions d'hypersensibilité générale sont la vascularite, la néphrite interstitielle et l'angéite nécrosante.

Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves (ex. : avec état de choc) sont survenues.

Une augmentation des transaminases hépatiques a été rapportée.

Des augmentations transitoires de l'azote uréique du sang ont été observées, surtout dans les cas d'insuffisance rénale.

Comme les autres diurétiques, le furosémide peut entraîner une augmentation transitoire des taux sériques de créatinine, d'acide urique (pouvant causer une crise de goutte chez les patients prédisposés), de cholestérol et de triglycérides.

Au début du traitement, une diurèse excessive peut produire une sensation de pression dans la tête, des étourdissements, un assèchement de la bouche et une vue brouillée.

L'emploi de diurétiques peut révéler ou aggraver les symptômes d'une obstruction de la miction (ex. : hydronéphrose, hypertrophie de la prostate, sténose de l'uretère). On a rapporté des cas de thrombophlébite et d'embolie.

Des cas d'acouphènes, de surdité réversible et de vertiges ont été observés après administration parentérale de furosémide. Une déficience auditive est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une hypoprotéïnémie ou une atteinte grave de la fonction rénale et qui reçoivent des doses élevées de furosémide par voie parentérale, à un taux dépassant 4 mg/min, ou chez les patients qui reçoivent d'autres agents ototoxiques.

Chez les enfants, une forte envie de déféquer ainsi que des plaintes de douleurs et de crampes abdominales ont été rapportées (voir PRÉCAUTIONS).

Une douleur transitoire au point d'injection après injection intramusculaire a été signalée. Les effets indésirables du furosémide sur le tube digestif incluent les nausées, les vomissements et la diarrhée.

On a rapporté des cas d'anémie, d'éosinophilie, de leucopénie et de thrombocytopénie (avec purpura) ainsi que d'agranulocytose, d'anémie aplasique et d'anémie hémolytique.

Des cas d'hypertension orthostatique, de thrombocytopénie et d'embolie sont survenus.

La diurèse causée par le furosémide peut s'accompagner de spasmes vésicaux et de fortes envies d'uriner.

On a rapporté diverses formes de dermatites (ex. : dermatose bulleuse), dont les suivantes : urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, prurit et épidermolyse. Le purpura et le rash font aussi partie des réactions cutanées au furosémide.

Une hyperuricémie asymptomatique peut apparaître. Dans de rares cas, le furosémide peut précipiter l'apparition d'une crise de goutte.

L'uricosurie temporaire fait partie des réactions rapportées.

Des cas d'ictère hépatocanaliculaire et de pancréatite ont également été signalés chez des patients recevant du furosémide.

En outre, ces réactions indésirables et rares ont été rapportées : sensation de goût sucré dans la bouche, sensations de brûlure dans la bouche et de l'œdème paradoxal.

#### **DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS**

**Vous pouvez rapporter toute réaction indésirable présumément causée par l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance. Vous pouvez le faire de l'une des trois façons suivantes :**

- **Rapport en ligne sur <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>**
- **Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345**
- **Les déclarations peuvent être envoyées par télécopieur ou par la poste :**
  - Par télécopieur (sans frais) 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste : **Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9**

**Des étiquettes d'adresse préaffranchies, le formulaire de déclaration des effets indésirables présumés, ainsi que les directives pour remplir le formulaire sont offerts à [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).**

***NOTE: Si vous avez besoin d'information sur le traitement des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas d'avis médical.***

#### **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

**Symptômes :** Un surdosage ou une ingestion accidentelle peut causer une déshydratation, une perte d'électrolytes et une hypotension. Chez les patients souffrant de cirrhose, un surdosage peut

entraîner un coma hépatique.

**Traitement:** Cesser la médication. Rééquilibrer le bilan hydroélectrolytique. Déterminer fréquemment les électrolytes sériques, le taux de dioxyde de carbone et la pression artérielle. En présence d'une obstruction vésicale (causée par une hypertrophie de la prostate, par exemple), s'assurer que le drainage vésical est adéquat.

L'hémodialyse n'élimine pas le furosémide.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec votre centre antipoison local.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Ne pas ajouter le furosémide à la tubulure d'une perfusion en cours.**

Surveiller de près les changements de la pression artérielle lorsque le furosémide est administré avec d'autres médicaments antihypertenseurs, surtout au début du traitement. Dès que le furosémide est ajouté au traitement, réduire d'au moins 50 % la dose des autres hypertenseurs afin d'éviter une baisse excessive de la pression artérielle. À mesure que la pression artérielle baisse sous l'effet potentialisateur du furosémide, il peut être nécessaire de réduire à nouveau la dose des autres antihypertenseurs ou, même, d'en discontinuer l'emploi.

### Adultes

**Oedème :** La dose initiale habituelle varie entre 20 mg et 40 mg et est injectée en dose unique par voie intramusculaire ou intraveineuse. Faire l'injection intraveineuse lentement, sur une période de 1 à 2 minutes. En général, il s'ensuit une diurèse rapide.

Si la diurèse obtenue avec une dose unique de 20 à 40 mg n'est pas suffisante, augmenter la dose à raison de 20 mg à la fois, au moins 2 heures après la dernière dose, jusqu'à l'obtention de l'effet diurétique escompté. Dose quotidienne maximale : 100 mg. Une fois qu'on a déterminé la dose unique efficace, l'administrer une ou deux fois par jour.

L'administration orale de furosémide doit remplacer l'administration parentérale dès que cela est possible.

**Oedème pulmonaire aigu :** Administrer 40 mg i.v. avec lenteur, puis une autre dose de 40 mg i.v. de 1 à 1,5 heure plus tard, selon l'état du patient.

### Enfants

L'administration du médicament doit se faire en milieu hospitalier, à des patients dont on aura minutieusement évalué l'état et qui seront l'objet d'une surveillance étroite. Déterminer fréquemment les électrolytes sériques.

Ne pas ajouter le furosémide dans la tubulure d'une perfusion en cours.

La dose initiale doit se situer entre 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg de masse corporelle. La dose quotidienne

totale (fractionnée en plusieurs doses espacées de 6 à 12 heures chacune) ne doit pas excéder 2 mg/kg par voie orale ou 1,0 mg/kg par voie parentérale.

Dans le cas d'un nouveau-né ou d'un bébé prématuré, la dose quotidienne ne doit pas excéder 1 mg/kg.

Passer à une posologie intermittente dès que cela est possible. Employer alors la plus petite dose efficace et les plus longs intervalles possibles. Une surveillance particulièrement rigoureuse des taux de potassium est toujours souhaitable lorsque le furosémide est administré à des nouveau-nés et à des enfants.

### **Absorption, métabolisme et excrétion**

Le furosémide pour injection USP déclenche une diurèse dans les 30 minutes après son administration intraveineuse. La durée d'action est d'environ 2 heures.

L'excrétion urinaire se fait tant par filtration glomérulaire que par sécrétion dans le tube proximal, et elle permet d'éliminer environ les deux tiers de la dose, le reste étant excrété dans les selles. Une petite quantité est métabolisée par clivage de la chaîne latérale.

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

<b>Sujet</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Taux d'administration</b>	<b>Excrétion biliaire</b>	<b>Concentration sérique maximale</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
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	--

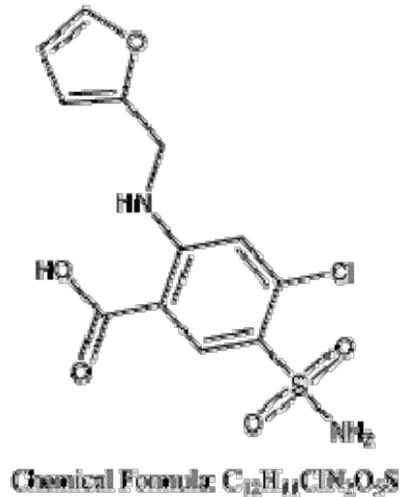
## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

### Substance pharmaceutique

Nom propre : Furosémide

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Masse moléculaire : 330,8 g/mol

Description : Poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc jaunâtre, soluble dans l'acétone, le diméthylformamide, l'alcali dilué et l'éthanol, et légèrement soluble dans l'eau. Le point de fusion varie entre 202 °C et 205 °C (avec décomposition).

## COMPOSITION

Chaque mL de furosémide pour injection USP contient : 10 mg de furosémide, chlorure de sodium (agent isotonique), hydroxyde de sodium pour équilibrer le pH, eau pour rendre la solution injectable.

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le furosémide à une température située entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## FORMES PHARMACEUTIQUES

Le furosémide pour injection USP est offert en boîtes de 10 ampoules de verre ambre de 2 mL chacun, à **usage unique**.

## TOXICOLOGIE

### Aiguë

Chez les souris, la DL50 est de 528 mg/kg de masse corporelle pour l'injection intraveineuse et plus de 250 mg/kg de masse corporelle pour l'injection intramusculaire. Chez les rats, la DL50 est plus de 200 mg/kg et plus de 66,6 mg/kg pour la voie intraveineuse et intramusculaire respectivement.

Chez la plupart des animaux, on a observé une diminution de l'activité motrice, une faiblesse musculaire, une ataxie et une bradypnée. Le furosémide s'est révélé plus toxique chez les rats nouveau-nés que chez les rats adultes.

### Toxicité chronique

#### Rats

Dans un essai d'une durée de 1 an, on a administré à 100 rats Wistar des doses de 0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/jour, cinq jours par semaine. Le médicament était administré par sonde gastrique, sous forme de suspension aqueuse.

Pour les doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg, on a observé les réactions suivantes : écoulements oculaires, léthargie, anorexie, dyspnée et perte de poids.

Des décès sont survenus : un chez les rats qui recevaient 100 mg/kg, deux chez ceux qui recevaient 200 mg/kg et dix chez ceux qui recevaient 400 mg/kg. On a constaté une importante augmentation de la masse relative des reins, augmentation qui était proportionnelle à la dose. Des lésions cardiaques et hépatiques liées au furosémide ont également été observées.

L'examen histologique du myocarde révélait une fibrose locale sévère semblable à la fibrose

causée par une carence en potassium.

Le changement pathologique le plus souvent constaté dans les reins a été une dégénérescence de l'épithélium tubulaire, qui se manifestait par un gonflement des cellules et une densification du cytoplasme.

Dans quelques cas, on a observé une nécrose focale de l'épithélium et une diminution de la taille des cellules, ainsi qu'une accumulation de matière calcifiée. Ces changements ont été jugés compatibles avec la néphropathie consécutive à la déplétion potassique.

### **Chiens**

Dans un essai d'une durée de six mois, 20 chiens de race beagle ont reçu des doses orales quotidiennes de 0, 10, 30, 100 et 350 mg/kg.

La dose la plus élevée a été réduite à 250 mg/kg après le décès de deux des quatre chiens du groupe qui recevait cette dose. Les taux sanguins de glucose et d'azote uréique étaient élevés chez les chiens qui recevaient les doses les plus fortes. Ces taux sont revenus à la normale après la cessation du traitement. Les analyses d'urine sont demeurées normale durant toute la durée de l'essai, sauf en ce qui concerne le volume urinaire ainsi que les taux de créatinine et d'électrolytes. Ces altérations sont compatibles avec les effets attendus d'un médicament diurétique.

On n'a constaté aucun effet notable ou probant sur le poids des organes. Les changements pathologiques les plus consistants étaient des lésions rénales caractérisées par des calcifications et la présence de tissu cicatriciel au niveau du parenchyme rénal, et ce pour toutes les doses supérieures à 10 mg/kg. La capsule rénale située au-dessus de ces lésions présentait parfois des vaisseaux lymphatiques très gonflés dont les parois étaient épaissies.

Dans un essai d'une durée de 12 mois, l'administration de doses orales quotidiennes de 27 mg/kg et de 60 mg/kg de furosémide à des singes Rhésus a produit les effets pathologiques suivants : dilatation des tubules contournés et présence de cylindres urinaires chez 3 des 20 animaux ayant reçu 27 mg/kg et chez 6 des 9 animaux ayant reçu 60 mg/kg. Ces lésions ont été attribuées au médicament.

### **Essais sur la reproduction et la tératologie**

Des essais portant sur la reproduction et la tératologie ont été faits sur des souris, des rats, des lapins, des chats, des chiens et des singes. Aucune anomalie attribuable au furosémide n'a été relevée, sauf chez les souris et les lapins.

Chez les lapins, le furosémide a causé la mort de lapines et des avortements à une dose de 50 mg/kg (soit environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée pour les humains, qui est de 1000 mg/kg) lorsque cette dose avait été administrée entre les 12<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jours de gestation. Dans un autre essai sur des lapins, une dose de 25 mg/kg a causé la mort de lapines et des avortements. Dans un troisième essai, aucune des lapines enceintes n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données des essais ci-dessus font état d'une létalité fœtale qui peut précéder le décès de la mère.

Les résultats provenant d'un essai sur des souris et de l'un des trois essais sur les lapins ont également montré une incidence accrue de distension du bassinet du rein et, dans certains cas, de distension des uretères chez les fœtus dont la mère avait reçu du furosémide, en comparaison avec les fœtus du groupe témoin.

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

Chez les lapins ayant reçu les injections par voie intraveineuse, on a constaté une dilatation et une rougeur légères de la veine du point d'injection ainsi qu'un léger œdème dans l'oreille.

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

## REFERENCES

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 USP 10 mg/mL, numéro de contrôle #152509, Date de préparation : 6 septembre 2012.
17. Sandoz Canada Inc., Monographie de produit Furosemide Injection USP 10 mg/mL, numéro de contrôle #153987, Date de préparation : le 27 mars 2012.

Si vous voulez plus d'informations sur FUROSEMIDE INJECTION USP :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en composant le 1-800-656-0793

Ce dépliant a été préparé par

Hikma Canada Limited  
Mississauga, Ontario  
L5R 3P9

Dernière révision : 26 avril 2022