

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FUROSEMIDE 20 mg / 2 ml Boite de 50 ampoule injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FUROSEMIDE 20 mg

Pour une ampoule de 2 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Urgences cardiologiques : œdème aigu du poumon, asystolie.
- Poussées hypertensives sévères
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale ou cirrhotique; ces traitements ne devront être entrepris que sous contrôle médical attentif avec surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique;
- Radiologie du bas appareil urinaire et test de lavage "wash out" au Furosémide
- Peut être utilisé en réanimation pédiatrique;

4.2. Posologie et mode d'administration

Généralités:

Il faut toujours utiliser la dose minimale efficace.

La durée du traitement doit être fixée par le médecin en fonction du type et de la sévérité de la maladie.

L'administration parentérale de furosémide est indiquée quand le traitement oral est impossible ou inefficace (par exemple en cas de réduction de l'absorption intestinale) ou quand un effet rapide est nécessaire. En cas d'utilisation de la voie parentérale, il est recommandé de prendre le relais par voie orale aussi rapidement que possible.

Pour obtenir une efficacité optimale et inhiber la contre-régulation, il est généralement préférable d'utiliser le furosémide en perfusion continue plutôt qu'en injections répétées en bolus.

Si une perfusion continue de furosémide n'est pas faisable pour le traitement d'entretien après une ou plusieurs administrations aiguës en bolus, il est préférable, pour le traitement d'entretien, d'administrer des doses faibles à des intervalles courts (environ toutes les 4 heures) plutôt que d'administrer des doses fortes en bolus à des intervalles plus longs.

L'administration intraveineuse de furosémide doit être lente; il ne faut pas dépasser un débit de 4 mg par minute et ne jamais mélanger le furosémide à d'autres médicaments dans la même seringue.

L'administration intramusculaire doit être réservée à des cas exceptionnels, quand ni l'administration orale ni l'administration intraveineuse ne sont possibles. Soulignons que l'injection intramusculaire ne convient pas pour le traitement d'affections aiguës telles que l'œdème pulmonaire.

Sauf avis médical contraire, la dose initiale recommandée pour les adultes et adolescents de plus de 15 ans est de 20 à 40 mg (1 ou 2 ampoules) *par voie intraveineuse (ou exceptionnellement intramusculaire)*; la dose maximale est fonction de la réponse individuelle. Si des doses plus fortes sont nécessaires, il faut augmenter la dose par paliers de 20 mg et respecter un intervalle d'au moins deux heures entre les administrations.

Chez l'adulte, la dose journalière maximale recommandée est de 1500 mg de furosémide.

La perte de poids induite par l'augmentation de la diurèse ne doit pas dépasser 1 kilo par jour.

Chez l'enfant et l'adolescent (jusqu'à l'âge de 18 ans):

Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans, l'administration intraveineuse de furosémide n'est recommandée que pour des cas exceptionnels.

Il faut adapter la posologie en fonction du poids et la dose recommandée est comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/jour, la dose journalière totale maximale étant de 20 mg.

Insuffisance rénale:

En cas d'altération sévère de la fonction rénale (*taux sérique de créatinine > 5 mg/dl*), il est recommandé de ne pas dépasser un débit de perfusion de 2,5 mg par minute.

Patients âgés: La dose initiale recommandée est de 20 mg/jour; ensuite, augmenter progressivement la dose jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.

Recommandations posologiques particulières

Chez l'adulte, les posologies sont les suivantes dans les diverses indications:

Œdèmes liés à une insuffisance cardiaque congestive chronique et aiguë

La dose initiale recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Au besoin, cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse du patient. Cette dose doit être fractionnée en deux ou trois doses par jour en cas d'insuffisance cardiaque congestive chronique et doit être utilisée en bolus en cas d'insuffisance cardiaque congestive aiguë.

Œdèmes liés à une néphropathie

La dose initiale recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Au besoin, cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse. La dose journalière totale peut être administrée en une seule fois ou être fractionnée en plusieurs doses réparties dans la journée.

Si ce traitement ne permet pas d'obtenir une augmentation optimale de l'excrétion liquidienne, le furosémide doit être administré en perfusion intraveineuse continue, sous un débit initial de 50 à 100 mg par heure.

Avant d'entreprendre l'administration de furosémide, il faut corriger l'hypovolémie, l'hypotension et les anomalies de l'équilibre acido-basique et électrolytique.

Chez les patients dialysés, les doses d'entretien usuelles sont comprises entre 250 mg et 1500 mg par jour.

En cas de syndrome néphrotique, il faut soigneusement ajuster la posologie en raison du risque d'augmentation de la fréquence des événements indésirables.

Crise hypertensive (en association avec d'autres mesures thérapeutiques)

Pour la crise hypertensive, la dose initiale recommandée est de 20 mg à 40 mg, administrée en injection intraveineuse en bolus. Au besoin, adapter cette dose en fonction de la réponse.

Œdèmes d'origine hépatique

Quand un traitement intraveineux est absolument indispensable, la dose initiale doit être comprise entre 20 mg et 40 mg. Au besoin, cette dose peut être ajustée en fonction de la réponse. La dose journalière totale peut être administrée en une fois ou être fractionnée en plusieurs doses.

Le furosémide peut être associé à des antagonistes de l'aldostérone quand ces derniers ne sont pas assez efficaces en monothérapie. Afin d'éviter les complications telles que troubles orthostatiques, perturbations de l'équilibre acido-basique ou électrolytique ou encéphalopathie hépatique, il faut soigneusement ajuster la dose de façon à obtenir une déperdition liquidienne progressive. Chez l'adulte, cette dose peut induire une perte de poids journalière d'environ 0,5 kg.

Œdème pulmonaire (en cas d'insuffisance cardiaque aiguë):

Il faut administrer initialement une dose de 40 mg de furosémide par voie intraveineuse. Si l'état du patient l'exige, une autre injection de 20 à 40 mg de furosémide est réalisée 30 à 60 minutes plus tard.

Le furosémide doit être associé à d'autres mesures thérapeutiques.

Pour les instructions concernant la dilution du produit, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de FUROSEMIDE SAIPH.
- Insuffisance rénale avec oligo-anurie réfractaire au furosémide.
- Insuffisance rénale secondaire à une intoxication par des substances néphrotoxiques ou hépatotoxiques.
- Précoma et coma dus à une encéphalopathie hépatique.
- Hypokaliémie sévère, hyponatrémie sévère, hypovolémie avec ou sans hypotension ou déshydratation.
- Hypersensibilité aux sulfamides (par exemple sulfonurées ou antibiotiques de la classe des sulfamides).
- L'usage du furosémide est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance soigneuse est indispensable dans les cas suivants:

Obstruction partielle des voies urinaires (par exemple hypertrophie de la prostate). Il faut assurer l'évacuation des urines.

Hypotension ou risque élevé de diminution importante de la pression artérielle (sténose artérielle coronarienne ou sténose artérielle cérébrale).

Diabète patent ou latent ou anomalie de la glycémie (il faut régulièrement contrôler la glycémie).

Goutte et hyperuricémie (il faut régulièrement contrôler l'uricémie).

Maladie hépatique ou syndrome hépatorénal (insuffisance rénale liée à une maladie hépatique grave).

Hypoprotéinémie (liée à un syndrome néphrotique; dans ce cas, l'effet du furosémide peut être atténué et son ototoxicité accrue).

Administration concomitante de sels de lithium (il faut surveiller la lithiémie, voir rubrique 4.5).

Porphyrie aiguë (l'emploi des diurétiques est considéré comme dangereux en cas de porphyrie aiguë et il faut donc être prudent).

Il faut prudemment ajuster la dose dans les situations suivantes:

Anomalies électrolytiques (par exemple hypokaliémie, hyponatrémie).

Anomalies de l'équilibre liquidien, déshydratation, réduction du volume sanguin avec collapsus circulatoire et risque de thrombose et d'embolie, en particulier chez les patients âgés, en cas d'utilisation excessive.

Ototoxicité (si le débit dépasse 4 mg/ml). L'administration concomitante d'autres produits ototoxiques peut augmenter le risque, [voir rubrique 4.5](#).

Administration de doses élevées.

Néphropathies évolutives et graves

Administration avec du sorbitol. L'administration simultanée des deux substances peut aggraver la déshydratation (le sorbitol peut provoquer une déperdition liquidienne supplémentaire en induisant une diarrhée).

Lupus érythémateux.

Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT.

Prématurés (risque d'apparition d'une néphrocalcinose/d'une lithiase rénale; il faut surveiller la fonction rénale et pratiquer une échographie rénale). Chez les prématurés souffrant de syndrome de détresse respiratoire, un traitement diurétique par le furosémide pendant les premières semaines de la vie peut augmenter le risque de persistance du canal artériel.

Pendant un traitement par le furosémide, il est généralement recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de sodium, potassium et créatinine; une surveillance particulièrement étroite est indispensable chez les patients encourant un risque élevé de troubles électrolytiques ou en cas de déperdition liquidienne supplémentaire importante (par exemple en raison de vomissements ou d'une diarrhée).

L'hypovolémie et la déshydratation ainsi que toute anomalie notable de l'équilibre électrolytique ou acido-basique doivent être corrigés.

Ce médicament contenant moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule, il peut donc être considéré comme pratiquement «sans sodium».

Photosensibilité: Des cas de réaction de photosensibilité ont été signalés sous traitement par des diurétiques thiazidiques ([voir rubrique 4.8](#)). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. S'il est jugé nécessaire de réadministrer un diurétique thiazidique, il est recommandé de protéger les régions du corps exposées aux UVA solaires ou artificiels.

Athlètes:

Il faut attirer l'attention des athlètes sur le fait que ce médicament contient un principe actif qui peut donner lieu à des réactions positives lors des tests antidopage.

[4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions](#)

Associations déconseillées

+ Lithium

Le furosémide peut réduire l'excrétion du lithium, ce qui provoque une augmentation de la cardiotoxicité et des autres effets toxiques du lithium. Il est donc déconseillé d'utiliser les deux médicaments en même temps. Si cette association est jugée nécessaire, il faut étroitement surveiller la lithiémie et, au besoin, ajuster la posologie de lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments entraînant un allongement de l'espace QT ou donnant des torsades de pointes, liées à l'hypokaliémie

Les troubles électrolytiques induits par le furosémide (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) peuvent provoquer un allongement de l'espace QT, aussi, le risque d'arythmie est augmenté lors de l'administration concomitante de furosémide avec des substances actives prolongeant l'espace QT ou entraînant une hypokaliémie telles que:

- + **Antiarythmiques de classe I et de classe III** (par exemple: quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide),
- + **Glycosides cardiaques** (digoxine), l'administration simultanée de furosémide augmente la toxicité cardiaque des glycosides cardiaques et peut conduire à une arythmie fatale,
- + **Antipsychotiques** (tels que sultopride, phénothiazines [par exemple: chlorpromazine, thioridazine, trifluoperazine], benzamides [amisulpride, sulpiride], butyrophénones [dropéridol, halopéridol]),
- + **Autres neuroleptiques** (pimozide),
- + **Autres médicaments** (bépridil, cisapride, erythromycine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, quinolone, etc...)

Pour ces raisons, les taux de potassium sanguin ainsi que l'ECG doivent être surveillés lors de la prescription concomitante de ces substances et du furosémide.

Substances actives diminuant le taux de potassium sérique

L'utilisation concomitante de furosémide et **d'amphotéricine B, de glucocorticoïdes, de carbénoxolone, de tetracosactide** ou **de laxatifs** peut accentuer la déperdition de potassium. Le liquorice a le même effet que la carbénoxolone. En cas d'utilisation concomitante de glucocorticoïdes, il faut veiller au risque d'hypokaliémie et d'aggravation de celle-ci sous l'effet de l'abus des laxatifs. Comme il peut en résulter des lésions auditives irréversibles, une telle association ne doit être utilisée que sur indication médicale justifiée. Il faut contrôler la kaliémie.

Substances actives diminuant le taux de sodium sérique

L'administration concomitante de carbamazépine ou d'aminoglutéthimide peut augmenter le risque d'hyponatrémie.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à forte dose

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (y compris les coxibs) peuvent induire une insuffisance rénale aiguë en cas d'hypovolémie préexistante et réduire l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur du furosémide. En cas d'administration concomitante de salicylés à forte dose, le risque de toxicité des salicylés peut être augmenté par suite d'une réduction de l'excrétion rénale ou d'une modification de la fonction rénale.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes de l'angiotensine II

Les effets hypotenseurs et/ou rénaux sont potentialisés lors d'une administration concomitante avec du furosémide. Il est recommandé de réduire ou d'interrompre le traitement par le furosémide au moins trois jours précédant l'administration de ces médicaments. Une perturbation rénale est également possible lors de la première administration concomitante ou de la première administration de doses fortes d'un IEC ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Médicaments qui augmentent l'effet antihypertenseur du furosémide

L'effet de certains **autres** antihypertenseurs (autres diurétiques et autres médicaments diminuant la pression sanguine comme les bêta-bloquants) peut être potentialisé par l'administration concomitante de furosémide.

Il existe une potentialisation de l'effet additif hypotenseur entre le furosémide et l'amifostine, le baclofène ou un alpha-bloquant.

Il existe une augmentation du risque d'hypotension orthostatique lors de l'administration concomitante d'un diurétique de l'anse tel que le furosémide avec un antidépresseur tricyclique (par exemple l'imipramine, la nortriptyline, l'amitriptyline) ou avec un antipsychotique.

Hypoglycémiants

Une diminution de la tolérance au glucose est possible étant donné que le furosémide peut atténuer l'effet des hypoglycémiants. Un ajustement de la posologie de l'hypoglycémiant peut être nécessaire.

Hydrate de chloral

Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide pendant les 24 heures précédant celle d'hydrate de chloral peut provoquer un flush, une hyperhidrose, une anxiété, des nausées, une augmentation de la pression artérielle et une tachycardie. L'administration simultanée de furosémide et d'hydrate de chloral est donc déconseillée.

Fibrates

Les taux sanguins de furosémide et des dérivés de l'acide fibrique (par exemple clofibrate et fénofibrate) peuvent être augmentés lors d'une administration simultanée (en particulier en cas d'hypoalbuminémie, par exemple en cas de syndrome néphrotique). L'augmentation de l'effet (augmentation de la diurèse et des symptômes musculaires) doit être surveillée.

Produits de contraste iodés

Chez les patients à risques (taux de S-créatinine élevée, déshydratation, insuffisance cardiaque congestive, âge supérieur à 70 ans, administration simultanée de médicaments néphrotoxiques), l'administration concomitante de furosémide et de produits de contraste iodés peut augmenter le risque d'insuffisance rénale associée au produit de contraste; aussi cette association doit être évitée.

Metformine

Les taux sanguins de metformine peuvent être augmentés par le furosémide. A l'inverse, la metformine peut diminuer la concentration de furosémide. Le risque est lié à une augmentation de la fréquence de l'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Colestyramine et colestipol

Ces médicaments peuvent réduire la biodisponibilité du furosémide.

Médicaments ototoxiques/néphrotoxiques

Le furosémide peut accentuer la néphrotoxicité des médicaments néphrotoxiques (par exemple céfaloridine, céfalotine, ceftazidime, polymyxines, aminosides, organoplatines, immunosuppresseurs, foscarnet, pentaminidine).

Les antibiotiques tels que les céphalosporines: la fonction rénale peut se dégrader chez les patients traités par le furosémide et par de fortes doses de certaines céphalosporines.

L'administration simultanée de cisplatine et de furosémide expose à des effets ototoxiques. En outre, la néphrotoxicité du cisplatine peut être accentuée si le furosémide n'est pas administré à faibles doses (par exemple 40 mg chez les patients à fonction rénale normale) et avec un bilan hydrique positif, dans le cadre d'une diurèse forcée pendant un traitement par le cisplatine.

Le furosémide peut accentuer l'ototoxicité de certains médicaments, par exemple les aminosides ou les antibiotiques aminosides tels que kanamycine, gentamicine et tobramycine, en particulier en cas d'insuffisance rénale. Etant donné qu'il peut en résulter des lésions irréversibles, il ne faut associer ces médicaments au furosémide que sur indication médicale justifiée.

Bloquants neuromusculaires

De faibles doses de furosémide (moins de 100 µg/kg) peuvent potentialiser le blocage neuromusculaire des bloquants neuromusculaires compétitifs (relaxants musculaires type curare comme atracurium et tubocurarine) et des bloquants neuromusculaires dépolarisants (comme la succinylcholine), alors que de fortes doses peuvent empêcher le blocage neuromusculaire. La diminution du potassium induit par les diurétiques peut accentuer l'effet des bloquants neuromusculaires compétitifs.

Autres diurétiques (diurétiques épargneurs de potassium comme l'amiloride, le triamtérène)

L'administration concomitante de furosémide et de diurétiques épargneurs de potassium peut conduire à un effet synergique concernant la diurèse. L'excrétion sodique peut être augmentée et l'excrétion potassique diminuée.

Théophylline

Une diminution d'environ 20 % de la clairance de la théophylline a été observée après l'administration concomitante de furosémide, potentialisant ainsi l'effet de la théophylline. Le risque d'hypokaliémie lors d'administration concomitante de furosémide et de théophylline est augmenté.

Thiazidiques

L'interaction entre le furosémide et les thiazidiques induit un effet diurétique synergique (excrétion du sodium et du potassium), ce qui entraîne une augmentation du risque de déshydratation, d'hyponatrémie et d'hypokaliémie.

Médicaments soumis à une importante sécrétion tubulaire rénale

Le probénécide, le méthotrexate et d'autres médicaments qui, comme le furosémide, sont soumis à une importante sécrétion tubulaire rénale, peuvent réduire l'effet du furosémide. A l'inverse, le furosémide peut réduire l'élimination rénale de ces substances. Un traitement à fortes doses (à la fois de furosémide et de ces substances) peut conduire à une augmentation de leur taux sérique et augmenter le risque des effets secondaires du furosémide ou des substances administrées conjointement.

Anticonvulsivants

Une atténuation de l'effet du furosémide est possible lors de l'administration concomitante d'anticonvulsivants (par exemple phénobarbital, phénytoïne).

Amines vasopressives (par exemple adrénaline, noradrénaline)

L'utilisation concomitante de furosémide risque d'atténuer les effets des amines vasopressives.

Autres interactions

L'utilisation concomitante de ciclosporine et d'un diurétique expose à une augmentation du risque d'arthrite goutteuse et à des taux sériques de créatinine plus élevés chez les individus.

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse**

Etant donné que le furosémide traverse le placenta, il ne faut l'utiliser pendant la grossesse que pendant une courte durée et sur indication médicale justifiée.

Les diurétiques ne conviennent pas pour le traitement systématique de l'hypertension et des œdèmes pendant la grossesse car ils perturbent la perfusion placentaire et, par là, le développement fœtal.

Un traitement pendant la grossesse exige une surveillance des électrolytes, de l'hématocrite et du développement fœtal.

Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Dans le sang du cordon, les concentrations de furosémide sont aussi élevées que les concentrations sériques maternelles. A ce jour, on n'a pas signalé de malformations humaines potentiellement liées à l'exposition au furosémide. Toutefois, l'expérience acquise est trop restreinte pour permettre une évaluation définitive des effets néfastes potentiels sur l'embryon/le fœtus.

Utilisé pendant la grossesse, le furosémide risque de prédisposer le fœtus à une hypercalciurie, une néphrocalcinose et une hyperparathyroïdie secondaire. En outre, le furosémide peut stimuler la production urinaire fœtale *in utero*.

Allaitement

Le furosémide passe dans le lait maternel et inhibe la lactation. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par le furosémide (voir rubrique 4.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La réaction au furosémide varie suivant les patients et ce médicament peut altérer l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines dangereuses, par suite d'une réduction de la pression artérielle. Ce risque est accru au début du traitement, lors des changements de traitement et en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$); fréquence inconnue (impossible à évaluer sur la base des données disponibles).

Comme avec les autres diurétiques, certains effets indésirables sont possibles, comme par exemple:

Effets sur les paramètres biologiques

Rare: Une augmentation des taux sériques de cholestérol et de triglycérides est possible sous traitement par le furosémide.

Affections cardio-vasculaires

En particulier au début du traitement et chez les patients âgés, une diurèse très intense peut provoquer une réduction de la pression artérielle qui, si elle est importante, peut se manifester par des signes et symptômes tels qu'hypotension orthostatique, hypotension aiguë, sensation de pression dans la tête, sensations vertigineuses, collapsus circulatoire, thrombophlébite ou mort subite (après administration i.m. ou i.v.).

Anomalies hématologiques et lymphoïdes

Peu fréquent: Thrombopénie. Une thrombopénie peut se manifester notamment par une augmentation de la tendance aux hémorragies.

Rare: Eosinophilie, leucopénie, dépression médullaire; la survenue de ce phénomène impose l'arrêt du traitement.

Très rare: Anémie hémolytique, anémie aplasique, agranulocytose.

Par son effet diurétique, le furosémide peut provoquer ou favoriser une hypovolémie et une déshydratation, surtout chez les patients âgés. Une carence liquidienne sévère peut conduire à une hémococoncentration avec augmentation du risque de thrombose.

Affections du système nerveux

Rare: Paresthésies, vertiges, étourdissements, somnolence, confusion, sensation de pression dans la tête.

Affections oculaires

Rare: Vision floue; troubles de la vision avec symptômes d'hypovolémie, une hypovolémie sévère peut conduire à une déshydratation.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare: Les anomalies de l'audition et/ou les tintements d'oreilles dus au furosémide sont rares et généralement transitoires; leur incidence est plus élevée en cas d'administration intraveineuse rapide, surtout en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoprotéinémie (par exemple en cas de syndrome néphrotique). Des acouphènes (temporaires) sont possibles.

Affections gastro-intestinales

Rare: Nausées, vomissements et diarrhée, anorexie, embarras gastrique, constipation, sécheresse de la bouche.

Très rare: Pancréatite aiguë.

Affections du rein et des voies urinaires

Les diurétiques peuvent aggraver ou révéler des symptômes de rétention urinaire aiguë (perturbations de l'évacuation vésicale, hyperplasie prostatique ou sténose de l'urètre), une vascularite, une glycosurie et une augmentation transitoire des taux sanguins de créatinine et d'urée.

Rare: Néphrite interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Prurit, réactions cutanées et muqueuses (par exemple exanthème bulleux, rash, urticaire, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, photosensibilité).

Rare: Vascularite, exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: Crampes musculaires dans les jambes, asthénie. Le furosémide peut provoquer une diminution de la calcémie (une tétanie a été observée, très rarement). Arthrite chronique.

Affections endocriniennes

Le furosémide peut diminuer la tolérance au glucose. Chez les diabétiques, il peut en résulter une détérioration de l'équilibre métabolique; un diabète latent peut devenir patent.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des perturbations de l'équilibre électrolytique et hydrique sont possibles (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose métabolique), surtout après un traitement prolongé ou sous traitement par de fortes doses. Une surveillance régulière des électrolytes sériques (en particulier potassium, sodium et calcium) est donc indiquée. Une carence en potassium est possible, en particulier si l'alimentation est pauvre en potassium. Une hypokaliémie est possible par suite d'une augmentation des déperditions rénales de potassium, surtout quand l'apport de potassium est réduit simultanément et/ou quand la déperdition extrarénale de potassium est augmentée (par exemple en raison de vomissements ou d'une diarrhée chronique). L'hypokaliémie se manifeste par des symptômes neuromusculaires (myasthénie, paresthésies, parésies), intestinaux (vomissements, constipation, météorisme), rénaux (polyurie, polydipsie) et cardiaques (troubles du rythme et de la conduction). Une déperdition potassique sévère peut conduire à un iléus paralytique ou à des troubles de la conscience allant jusqu'au coma dans les cas extrêmes. D'autre part, des maladies sous-jacentes (par exemple cirrhose ou insuffisance cardiaque), des traitements concomitants (voir rubrique 4.5) et des anomalies nutritionnelles peuvent favoriser la carence en potassium. Dans ces situations, il faut assurer une surveillance adéquate et un apport substitutif de potassium.

Du fait de l'augmentation de l'excrétion rénale de sodium, une hyponatrémie peut survenir, avec les symptômes correspondants, surtout en cas de restriction de l'apport de chlorure de sodium. Les symptômes fréquents de la carence en sodium sont l'apathie, les crampes musculaires du mollet, l'anorexie, l'asthénie, la somnolence, les vomissements et la confusion mentale.

L'augmentation de l'excrétion rénale de calcium peut conduire à une hypocalcémie, ce qui peut provoquer, rarement, une tétanie.

Chez des patients présentant une augmentation des pertes rénales de magnésium, on a observé, rarement, une tétanie ou des arythmies par suite d'une hypomagnésémie.

Certains patients peuvent présenter une augmentation de l'uricémie et des crises de goutte.

Une alcalose métabolique peut apparaître ou s'aggraver (par exemple en cas de cirrhose du foie décompensée) sous traitement par le furosémide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare: Etats fébriles; des réactions locales telles que douleur sont possibles après injection intramusculaire.

Anomalies pendant la grossesse, les suites de couches et la période périnatale

Chez les prématurés traités par le furosémide, il peut apparaître une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose en raison de dépôts de calcium dans le tissu rénal.

Chez les prématurés souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire, un traitement diurétique par le furosémide au cours des premières semaines de vie peut augmenter le risque de persistance du canal artériel.

Affections du système immunitaire

Rare: Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères telles que choc anaphylactique (pour le traitement, voir rubrique 4.9).

Affections hépatobiliaires

Cholestase intrahépatique, ictère cholestatique, ischémie hépatique, augmentation du taux des transaminases hépatiques.

4.9. Surdosage

Le tableau clinique du surdosage aigu ou chronique dépend essentiellement de l'ampleur et des conséquences de la déperdition électrolytique et liquidienne (par exemple hypovolémie, déshydratation, hémococoncentration, arythmies - y compris bloc AV et fibrillation ventriculaire) provoquée par la diurèse excessive.

Symptômes

Ces troubles se manifestent par des phénomènes tels qu'état délirant, hypotension sévère (évoluant vers le choc), insuffisance rénale aiguë, thrombose, paralysie flasque, apathie et confusion mentale.

Traitement

Dès les premiers signes de choc (hypotension, transpiration abondante, nausées, cyanose), il faut immédiatement interrompre l'injection, allonger le patient la tête en bas et assurer la liberté des voies aériennes.

Remplissage vasculaire et correction des déséquilibres électrolytiques; surveillance des fonctions métaboliques et maintien de la diurèse.

Traitement médicamenteux du choc anaphylactique: diluer 1 ml de solution d'adrénaline au 1:1000 dans 10 ml et injecter lentement 1 ml de la solution (ce qui correspond à 0,1 mg d'adrénaline), surveiller le pouls et la pression artérielle et suivre les éventuelles arythmies. Au besoin, répéter l'administration d'adrénaline. Ultérieurement, injection intraveineuse d'un glucocorticoïde (par exemple 250 mg de méthylprednisolone), à renouveler au besoin.

Chez l'enfant, ajuster les doses susmentionnées en fonction du poids corporel.

Corriger l'hypovolémie avec les moyens disponibles et compléter par une ventilation artificielle, de l'oxygène et, en cas de choc anaphylactique, des antihistaminiques.

On ne connaît pas d'antidote spécifique du furosémide. En cas de surdosage pendant un traitement parentéral, le traitement repose sur la surveillance et les mesures symptomatiques.

L'hémodialyse n'accélère pas l'élimination du furosémide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **DIURETIQUE DE L'ANSE.**

Code ATC: **C03CA01.**

FUROSEMIDE SAIPH est un puissant diurétique d'effet rapide. Du point de vue pharmacologique, le furosémide inhibe le système de co-transport (réabsorption) des électrolytes Na^+ , K^+ et 2Cl^- , situé sur la membrane cellulaire luminale de la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'efficacité du furosémide dépend donc de la quantité de médicament atteignant la lumière tubulaire par un mécanisme de transport anionique.

L'effet diurétique est dû à l'inhibition de la réabsorption du chlorure de sodium dans cette partie de l'anse de Henlé. En conséquence, la fraction de sodium excrétée peut atteindre 35 % de la quantité de sodium filtrée par les glomérules. Les conséquences de l'augmentation de l'élimination de sodium sont les suivantes: augmentation de la diurèse et augmentation de la sécrétion de potassium dans le tubule distal. L'excrétion des sels de calcium et de magnésium est également augmentée.

Le furosémide suspend le mécanisme de rétrocontrôle dans la *macula densa*. Il provoque une stimulation dose-dépendante du système rénine-angiotensine-aldostérone.

En cas d'insuffisance cardiaque, le furosémide provoque une réduction aiguë de la précharge cardiaque (par suite de l'augmentation de la capacité des vaisseaux sanguins). Cet effet vasculaire précoce semble faire intervenir les prostaglandines et présuppose une fonction rénale satisfaisante avec une activation du système rénine-angiotensine et une synthèse intacte de prostaglandines. En raison de son effet natriurétique, le furosémide réduit la réactivité vasculaire aux catécholamines, qui est excessive chez les hypertendus.

L'effet antihypertenseur du furosémide est attribué à l'augmentation de l'excrétion de sodium, à la réduction du volume sanguin et à la réduction de la réponse des muscles vasculaires lisses à la stimulation vasoconstrictrice.

Caractéristiques pharmacodynamiques

L'effet diurétique du furosémide est obtenu dans les 15 minutes suivant une administration intraveineuse et dans l'heure suivant une administration orale.

Chez des sujets sains recevant du furosémide (doses comprises entre 10 et 100 mg), on a constaté une augmentation dose-dépendante de la diurèse et de la natriurèse. Chez les sujets sains, la durée d'action est d'environ 3 heures après l'administration d'une dose intraveineuse de 20 mg de furosémide et de 3 à 6 heures après l'administration d'une dose orale de 40 mg.

Chez les patients, la relation entre la concentration tubulaire de furosémide libre et de furosémide lié (déterminée par la diurèse) et l'effet natriurétique prend la forme d'une courbe sigmoïde, avec une excrétion minimale efficace d'environ 10 microgrammes par minute. En conséquence, une perfusion continue de furosémide est plus efficace que des injections en bolus répétées. Au-delà d'une certaine dose administrée en bolus, les effets du médicament n'augmentent pas notablement. L'efficacité du furosémide est diminuée en cas de réduction de la sécrétion tubulaire ou en cas de liaison intratubulaire du médicament à l'albumine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution du furosémide est de 0,1 à 1,2 litre par kilo de poids. Il peut être augmenté en cas de maladie concomitante.

Le taux de liaison aux protéines (essentiellement l'albumine) dépasse 98 %.

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Il franchit la barrière placentaire et atteint lentement le fœtus. Les concentrations de furosémide sont comparables chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.

Élimination

Le furosémide est principalement éliminé sous forme non conjuguée, essentiellement par sécrétion dans le tubule proximal. Après administration intraveineuse, 60 à 70 % du furosémide sont éliminés de cette façon. Le métabolite glucuronique du furosémide représente 10 % à 20 % des substances retrouvées dans l'urine. Le reste de la dose est éliminé dans les selles, probablement après sécrétion biliaire. Après administration intraveineuse, la demi-vie plasmatique du furosémide est comprise entre 1 et 1,5 heure.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du furosémide est ralentie et la demi-vie allongée. Dans cette situation, la demi-vie terminale peut atteindre 24 heures.

En cas de syndrome néphrotique, les concentrations de furosémide non conjugué (libre) sont augmentées en raison de la diminution de la concentration des protéines plasmatiques. D'autre

part, l'efficacité du furosémide est réduite chez ces patients, en raison d'une fixation intratubulaire à l'albumine et d'une réduction de la sécrétion tubulaire.

Le furosémide est peu dialysé chez les patients traités par hémodialyse, dialyse péritonéale ou dialyse péritonéale chronique en ambulatoire.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la demi-vie du furosémide augmente de 30 à 90 %, essentiellement en raison de l'augmentation du volume de distribution. L'élimination biliaire peut diminuer (de 50 %). Chez ces patients, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques est accrue.

Insuffisance cardiaque congestive, hypertension sévère, patients âgés

Par suite de l'altération de la fonction rénale, l'élimination du furosémide est ralentie en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension sévère et chez les patients âgés.

Prématurés et nouveau-nés

Selon la maturité rénale, l'élimination du furosémide peut être ralentie. Chez les enfants dont la capacité de glucuronidation est insuffisante, le métabolisme du médicament est également réduit. Chez les nouveau-nés à terme, la demi-vie est généralement inférieure à 12 heures. Chez les nourrissons âgés de 2 mois ou plus, la clairance terminale est la même que chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans toutes les espèces étudiées, la toxicité aiguë par voie orale a été faible. Les études de toxicité chronique menées chez le rat et le chien ont montré des anomalies rénales (notamment dégénérescence fibreuse et calcification rénale).

Les études de toxicité génétique effectuées *in vitro* et *in vivo* n'ont pas révélé de signe cliniquement notable de potentiel génotoxique du furosémide.

Les études de longue durée menées chez la souris et le rat n'ont révélé aucun signe notable de potentiel oncogène.

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré une réduction du nombre de glomérules différenciés, des anomalies squelettiques concernant les omoplates, les humérus et les côtes (anomalies induites par l'hypokaliémie) chez les fœtus de rat ainsi qu'une hydronéphrose chez les fœtus de souris et de lapin après l'administration de doses fortes.

Une étude menée chez la souris et l'une des trois études menées chez le lapin ont montré une augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'hydronéphrose (distension du bassin et aussi, dans certains cas, des uretères) chez les fœtus issus de mères traitées, comparativement aux fœtus du groupe témoin.

Chez des lapins prématurés traités par le furosémide, les hémorragies intraventriculaires ont été plus fréquentes que chez les animaux de la même portée recevant du sérum physiologique, peut-être en raison d'une hypotension intracrânienne induite par le furosémide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, Solution d'hydroxyde de sodium 0,1N, Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Il ne faut pas mélanger le furosémide à des solutions fortement acides (pH inférieur à 5,5) telles que les solutions contenant de l'acide ascorbique, de la noradrénaline ou de l'adrénaline, en raison du risque de précipitation.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire est une ampoule autocassable en verre brun de type I, d'un volume nominal de 2 ml.

Conditionnement secondaire :

Etui en carton contenant 50 ampoules réparties dans des barquettes en PVC et une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le furosémide injectable peut être mélangé à des solutions neutres et légèrement alcalines dont le pH est compris entre 7 et 10, tel que le chlorure de sodium à 0,9 % et la solution de Ringer-lactate.

Ne pas utiliser le produit s'il contient des particules visibles.

Produite à usage unique, jeter les restes éventuels après usage.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

 **LES LABORATOIRES SAIPH**

Km 24, Route de Zaghouan Bourabia- BP 61

1145 Mohamadia- Tunis.

Téléphone fixe* : (+216) 79 39 70 20 (L.G)

Fax : (+216) 79 39 70 35

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FUROSEMIDE 20 mg / 2 ml Boite de 50 ampoule injectables AMM N° 916 389 1H

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

FUROSEMIDE 20 mg / 2 ml Boite de 50 ampoule injectables AMM 27/10/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2016 (Nouveau format)

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C