

FUROSEMIDE 40 mg

Comprimé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Comprimé sécable: étui de 20, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : boîte de 600 sous plaquettes thermoformées

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

p comp.

Furosémide (DCI)..... 40 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé, blister de 10.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale :

Adulte :

La posologie est adaptée selon l'indication et la gravité de l'affection.

- *Hypertension artérielle :*

La posologie initiale recommandée est de 20 mg de furosémide par jour (le matin).

En cas d'efficacité insuffisante, on peut :

- soit augmenter les doses à 40 mg,
- soit associer un autre antihypertenseur.

La posologie du furosémide peut être augmentée au-delà de 40 mg en cas d'altération de la fonction rénale.

- *Cédèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique* :

- modérés : 1/2 à 1 comprimé à 40 mg de furosémide par jour ;
- importants : 2 à 3 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 1 ou 2 prises, ou 3 à 4 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 2 prises.

Enfant :

Cédèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique : la posologie quotidienne est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel, répartie en 1 à 2 prises

4.3. Contre-indications

Absolues :

- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Encéphalopathie hépatique.
- Allergie aux sulfamides.
- Obstacle sur les voies urinaires en cas d'oligurie.
- Hypovolémie ou déshydratation.
- Allaitement.
- Galactosémie, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou déficit en lactase : cf Mises en garde/Précautions d'emploi (comprimé).
- Chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère, on éliminera une hépatite en évolution et une insuffisance hépatocellulaire sévère, car du fait de l'insuffisance rénale associée, l'élimination se fait par voie biliaire et il y a donc un risque d'accumulation.

Relatives :

- Pendant la grossesse.
- Lithium ou sultopride (cf Interactions).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf Surdosage).

Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique stricte, compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique (cf Précautions d'emploi). L'interruption du traitement devra alors être immédiate.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

- Équilibre hydroélectrolytique :

**Natrémie :*

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).

**Kaliémie :*

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires.

Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

**Glycémie :* l'effet hyperglycémiant est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

**Uricémie* : la déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il conviendra d'être prudent chez le goutteux.

- Sportifs : l'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées :

-Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

-Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

-AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de Cox-2, acide acétylsalicylique... : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

-Aminosides (voie parentérale) : augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation et des fonctions rénales et cochléovestibulaires et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.

-Autres hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

-Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

-Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

-Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, éventuellement, électrocardiogramme.

Diurétiques hyperkaliémiant (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'une hyperkaliémie. Surveillance de la kaliémie, éventuellement de l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration d'un traitement par un IEC ou un inhibiteur de l'angiotensine II, en cas de déplétion sodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :

soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'inhibiteur de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ;

soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'inhibiteur de l'angiotensine II, et suivre une progression lente.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'IEC ou d'inhibiteur de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par inhibiteur de l'angiotensine II.

-Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride,

tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacin, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacin... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, biologique (électrolytique) et électrocardiographique.

-Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.

-Phénytoïne : diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de diurétique.

-Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte :

-Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.

-Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

-Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations plasmatiques de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

-Corticoïdes, tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

-Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

4.6. Grossesse et Allaitement

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du furosémide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En règle générale, l'administration du furosémide doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrite au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une

ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale. Les diurétiques (sous forme orale) restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

Allaitement :

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Les diurétiques de l'anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d'une dose unique de 40 mg.

En conséquence, l'allaitement est une contre-indication à l'utilisation de ce médicament.

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

Sans objet

4.8. Effets indésirables

Parfois, une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et, exceptionnellement, favoriser un accès de goutte.

Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte, notamment par voie intraveineuse. Seuls quelques cas exceptionnels de diminution de la tolérance glucidique ont été rapportés.

Des perturbations hydroélectrolytiques peuvent être observées en relation avec l'activité du produit : déshydratation, hyperazotémie, hyponatrémie, hypovolémie accompagnée d'hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie. Elles sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict.

Quelques hypokaliémies associées ou non à une alcalose métabolique peuvent être observées. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.

Quelques rares cas de calcifications rénales associées à une hypercalciurie ont été observés chez de très grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable pour une cardiopathie congénitale avec insuffisance cardiaque.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)

Quelques rares cas de réactions cutanées parfois bulleuses, de photosensibilisation, de douleurs lombaires, de leucopénies et de thrombopénies ont été signalés.

Possibilité de troubles digestifs.

La survenue d'atteinte de l'audition a été signalée lors de l'administration conjointe d'antibiotiques du groupe des aminosides.

4.9. Surdosage

Une hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques peut être observée en cas de surdosage. Le traitement consiste en une compensation des pertes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Diurétique de l'anse (code ATC : C03CA01).

-Action salidiurétique :

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances).

L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

-Action antihypertensive et autres actions :

Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV).

Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose. Le furosémide exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

La résorption digestive est rapide mais incomplète. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ en 60 minutes. La résorption digestive est ralentie mais non diminuée par la présence des aliments.

La biodisponibilité du furosémide en solution orale est de 65 % environ.

- Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 % (aux concentrations plasmatiques obtenues en thérapeutique). La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique. Le volume de distribution apparent est d'environ 0,150 l/kg.

- *Métabolisme* : Une faible partie du furosémide résorbé est inactivée par glycuconjugaison hépatique et sans doute rénale.

- *Élimination* :

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$ beta) est d'environ 50 minutes. La clairance plasmatique se situe entre 2 et 3 ml/min/kg environ. Elle résulte d'une élimination urinaire et digestive (en partie biliaire). L'élimination urinaire, nettement prépondérante, est rapide et porte essentiellement sur du furosémide sous forme active.

Le furosémide passe la barrière foetoplacentaire.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

- *Variations chez le sujet âgé* : L'excrétion urinaire du furosémide est diminuée proportionnellement à l'altération modérée mais progressive de la fonction tubulaire avec l'âge.

- *Variations chez l'insuffisant rénal* : La biodisponibilité après administration orale est diminuée. L'élimination biliaire supplée l'insuffisance rénale et peut atteindre chez le sujet anéphrique 86 à 98 % de la quantité éliminée. Le furosémide est faiblement dialysable.

- *Variations chez le nouveau-né* :

La biodisponibilité par administration orale est diminuée.

Nouveau-né à terme : la demi-vie plasmatique est prolongée (jusqu'à 7 heures) car le volume apparent de distribution est augmenté et la clairance plasmatique réduite.

Prématuré : la demi-vie plasmatique peut atteindre 20 heures en raison d'une réduction de l'excrétion urinaire du diurétique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Autres composants : lactose, amidon de blé, povidone, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le produit se présente sous forme de comprimés.

Ces comprimés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées (blister) Alu 20 µm / PVC 200 µm.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

SOCIETE DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Fondouk Choucha, 2013 Ben Arous, Tunisie.

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

AMM N° : 900 014 1 (étui de 20 comprimés)

900 014 2 H (boîte de 600 comprimés)

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

AMM : 24 Mars 1993

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Aucun.

