

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Furosemide Accord 10 mg/ml solution injectable ou pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 1 ml de solution contient 10 mg de Furosemide
Chaque ampoule de 2 ml contient 20 mg de furosémide (20 mg/2 ml).
Chaque ampoule de 4 ml contient 40 mg de furosémide (40 mg/4 ml).
Chaque ampoule de 5 ml contient 50 mg de furosémide (50 mg/5 ml).
Chaque flacon de 25 ml contient 250 mg de furosémide (250 mg/25 ml).

Excipients :

Chaque 2 ml de solution stérile contient environ 7 mg de sodium.
Chaque 4 ml de solution stérile contient environ 15 mg de sodium.
Chaque 5 ml de solution stérile contient environ 19 mg de sodium.
Chaque 25 ml de solution stérile contient environ 93 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.
Solution transparente, incolore ou pratiquement incolore (pH : 8,0 à 9,3).

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lorsqu'une diurèse rapide s'impose. Utilisation en cas d'urgence ou lorsque le traitement oral est impossible. Les indications comprennent :

- *Œdèmes et/ou ascites consécutifs à des maladies cardiaques ou hépatiques*
- *Œdèmes consécutifs à des maladies rénales (en cas de syndrome néphrotique, le traitement de la maladie sous-jacente est essentiel)*
- *Œdème pulmonaire (par ex. en cas d'insuffisance cardiaque aiguë)*
- *Crise hypertensive (en plus d'autres mesures thérapeutiques)*

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : intraveineuse ou (dans des cas exceptionnels) intramusculaire

Généralités :

L'administration parentérale de furosémide est indiquée lorsque le traitement oral est impossible ou inefficace (par exemple en cas de réduction de l'absorption intestinale) ou quand un effet rapide est nécessaire. Pour obtenir une efficacité optimale et inhiber la contre-régulation, il est généralement préférable d'administrer le furosémide par perfusion continue plutôt qu'en injections répétées en bolus.

Les directives cliniques en vigueur devront être prises en compte le cas échéant.

Lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer une perfusion continue de furosémide pour le traitement d'entretien après une ou plusieurs administration(s) aiguë(s) en bolus, il est préférable pour le traitement d'entretien d'administrer des doses faibles à des intervalles courts (4 heures environ) plutôt que d'administrer des doses fortes en bolus à des intervalles plus longs.

Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse du patient, de manière à obtenir la réponse thérapeutique maximale et à déterminer la dose minimale nécessaire pour le maintien de cette réponse.

L'administration intraveineuse du furosémide par injection ou perfusion doit être effectuée lentement ; il convient de ne pas dépasser un débit de 4 mg par minute et de ne pas administrer le furosémide en association à d'autres médicaments dans la même seringue.

Généralement, le furosémide doit être administré par voie intraveineuse. L'administration intramusculaire doit être réservée aux cas exceptionnels dans lesquels ni l'administration orale ni l'administration intraveineuse ne sont réalisables. Il faut remarquer que l'injection intramusculaire ne convient pas au traitement des affections aiguës telles que l'œdème pulmonaire.

Adultes :

En l'absence de pathologies nécessitant de réduire la dose (voir ci-dessous), la dose initiale recommandée pour les adultes et les adolescents de plus de 15 ans est de 20 mg à 40 mg de furosémide (1 ou 2 ampoule(s)) par voie intraveineuse (ou dans des cas exceptionnels, intramusculaire) ; la dose maximale varie en 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.

Lorsqu'il est administré en perfusion, le furosémide peut être administré non dilué au moyen d'une pompe de perfusion à débit constant, ou bien la solution peut être diluée à l'aide d'un liquide de dilution compatible, tel que du chlorure de sodium pour préparation injectable B.P. ou une solution de Ringer pour préparations injectables. Dans un cas comme dans l'autre, le débit de perfusion ne doit pas dépasser 4 mg/minute.

L'administration parentérale de furosémide est indiquée lorsque le traitement oral est impossible ou inefficace (par exemple en cas de réduction de l'absorption intestinale) ou quand un effet rapide est nécessaire. Lorsque la voie parentérale est utilisée, il est recommandé de passer dès que possible à l'administration orale.

Enfants et adolescents (jusqu'à l'âge de 18 ans) :

L'expérience de l'utilisation du furosémide est limitée chez les enfants et les adolescents. Chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, l'administration intraveineuse de furosémide n'est recommandée que pour des cas exceptionnels.

La posologie sera adaptée en fonction du poids corporel, et la dose journalière recommandée est comprise entre 0,5 et 1 mg/kg de poids corporel, sans dépasser une dose journalière totale de 20 mg.

Le passage au traitement oral doit être effectué aussitôt que possible.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une 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 de furosémide par minute.

Sujets âgés :

La dose initiale recommandée est de 20 mg/jour, et sera ensuite augmentée progressivement jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.

Recommandations posologiques particulières :

Chez l'adulte, la dose est fonction des pathologies suivantes :

- Œdème associé à une insuffisance cardiaque congestive chronique ou aiguë

La dose initiale recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Cette dose peut être adaptée si nécessaire en fonction de la réponse du patient. La dose peut être administrée en deux ou trois doses individuelles par jour pour une insuffisance cardiaque congestive chronique, et en bolus pour une insuffisance cardiaque congestive aiguë.

- Œdème associé à une pathologie rénale

La dose initiale recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse, si nécessaire. La dose journalière totale peut être administrée en une dose unique, ou en plusieurs doses tout au long de la journée.

Si cela ne conduit pas à une augmentation optimale de l'excrétion liquidienne, le furosémide doit être administré en perfusion intraveineuse continue, à un débit initial de 50 mg à 100 mg par heure.

Avant de commencer à administrer le furosémide, il convient de corriger l'hypovolémie, l'hypotension et les déséquilibres acide-base et électrolytiques.

Chez les patients dialysés, la dose d'entretien habituelle est comprise entre 250 mg et 1500 mg par jour.

Chez les patients présentant un syndrome néphrotique, la posologie doit être déterminée avec prudence, en raison du risque de plus grande incidence des effets indésirables.

- Œdème associé à une pathologie hépatique

Lorsque le traitement intraveineux est absolument nécessaire, la dose initiale doit être comprise entre 20 mg et 40 mg. Cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse, si nécessaire. La dose journalière totale peut être administrée en une dose unique, ou en plusieurs doses.

Le furosémide peut être utilisé en association aux antagonistes de l'aldostérone lorsque ces produits ne sont pas suffisamment efficaces en monothérapie. Afin d'éviter les complications telles qu'une intolérance orthostatique ou des déséquilibres acide-base ou électrolytiques ou une encéphalopathie hépatique, la dose doit être judicieusement ajustée de manière à obtenir une perte liquidienne progressive. Chez l'adulte, la dose administrée peut produire une diminution du poids corporel d'environ 0,5 kg par jour.

En cas d'ascites avec œdème, la perte pondérale induite par la stimulation de la diurèse ne doit pas dépasser 1 kg/jour.

- Œdème pulmonaire (dans l'insuffisance cardiaque aiguë)

La dose initiale à administrer par voie intraveineuse est de 40 mg de furosémide. Si l'état du patient l'exige, une autre injection de 20 à 40 mg de furosémide est administrée après 30 à 60 minutes.

Le furosémide doit être utilisé en complément d'autres mesures thérapeutiques.

- Crise hypertensive (en complément d'autres mesures thérapeutiques)

La dose initiale recommandée en cas de crise hypertensive est de 20 mg à 40 mg administrés en bolus par injection intraveineuse. Cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse, si nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale avec oligoanurie ne répondant pas au furosémide
- Insuffisance rénale résultant d'une intoxication par des agents néphrotoxiques ou hépatotoxiques
- Insuffisance rénale associée à un coma hépatique
- Patients présentant une hypokaliémie sévère ou une hyponatrémie sévère
- Patients présentant une hypovolémie (avec ou sans hypotension) ou une déshydratation
- Patients en état pré-comateux ou comateux associé à une encéphalopathie hépatique
- Les patients présentant une hypersensibilité aux sulfamides (par ex. sulfonyles ou antibiotiques de la famille des sulfamides) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance attentive s'impose dans les cas suivants :

- Patients présentant une obstruction urinaire partielle (par ex. hypertrophie prostatique, hydronéphrose, urétérosténose). L'évacuation urinaire doit être assurée.
- Patients souffrant d'hypotension ou exposés à un risque accru de diminution importante de la pression artérielle (patients présentant une sténose des artères coronaires ou une sténose des artères cérébrales)
- Patients présentant un diabète sucré avéré ou latent ou une variation de la glycémie (la surveillance régulière de la glycémie s'impose)
- Patients souffrant de goutte et d'hyperuricémie (la surveillance des taux sériques d'acide urique s'impose)
- Patients présentant une pathologie hépatique ou un syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une pathologie hépatique grave)
- Hypoprotéïnémie (associée à un syndrome néphrotique, l'effet du furosémide peut être réduit et son ototoxicité augmentée)
- Administration concomitante de sels de lithium (la surveillance des taux de lithium s'impose, voir rubrique 4.5)
- Porphyrie aiguë (l'utilisation de diurétiques est considérée présenter un risque en cas de porphyrie aiguë, la prudence s'impose)
- En cas d'ascites avec œdème, la perte pondérale induite par la stimulation de la diurèse ne doit pas dépasser 1 kg/jour
- Une diurèse excessive peut provoquer une hypotension orthostatique ou des épisodes hypotensifs aigus.
- Les AINS peuvent inhiber l'effet diurétique du furosémide et d'autres diurétiques. L'utilisation concomitante des AINS et des diurétiques peut augmenter le risque de néphrotoxicité.
- Si cela est indiqué, il convient de prendre des mesures visant à corriger une hypotension ou une hypovolémie avant de commencer le traitement.

Un ajustement prudent de la posologie est nécessaire dans les cas suivants :

- variations électrolytiques (par ex. hypokaliémie, hyponatrémie). Des suppléments potassiques et/ou des mesures diététiques peuvent être nécessaires pour contrôler ou éviter une hypokaliémie
- Variations hydriques, déshydratation, réduction du volume sanguin avec collapsus circulatoire et risque de thrombose et d'embolie, en particulier chez les sujets âgés, en cas d'utilisation excessive

- Ototoxicité (si le produit est administré à un débit supérieur à 4 mg/min - les autres composés ototoxiques administrés de façon concomitante peuvent majorer ce risque, voir rubrique 4.5)
- Administration de fortes doses
- Administration en cas de pathologie rénale progressive et sévère
- Administration avec du sorbitol. L'administration concomitante des deux substances peut entraîner une déshydratation excessive (le sorbitol peut entraîner une augmentation de la perte hydrique en induisant des diarrhées)
- Administration en cas de lupus érythémateux
- Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT

Une hypotension symptomatique entraînant des étourdissements, un évanouissement ou une perte de conscience peut se produire chez les patients traités par furosémide, en particulier chez les sujets âgés, les patients recevant d'autres traitements qui peuvent entraîner une hypotension et les patients souffrant d'autres pathologies les exposant à un risque d'hypotension.

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

Une prudence s'impose chez les patients susceptibles de présenter un déficit électrolytique. La surveillance régulière des taux sériques de sodium, de potassium et de créatinine est recommandée pendant le traitement par furosémide ; une surveillance particulièrement attentive est nécessaire chez les patients exposés à un risque élevé de développer des déséquilibres électrolytiques ou en cas de perte hydrique supplémentaire importante (par ex. due à des vomissements ou des diarrhées).

Il convient de corriger une hypovolémie ou une déshydratation, ainsi que tout déséquilibre électrolytique ou acide-base significatif. Ceci pourra nécessiter un arrêt temporaire du traitement par furosémide.

Chez les patients qui présentent un risque élevé de néphropathie provoquée par les produits de contraste, il est déconseillé d'utiliser le furosémide pour la diurèse dans le cas des mesures préventives contre la néphropathie induite par les produits de contraste.

Utilisation en association à la rispéridone

Lors des études contrôlées versus placebo portant sur la rispéridone, menées chez des patients âgés atteints de démence, une incidence plus élevée de mortalité a été constatée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, intervalle 75-97 ans) comparé aux patients traités par rispéridone en monothérapie (3,1 % ; âge moyen 84 ans, intervalle 70-96 ans) ou par furosémide en monothérapie (4,1 % ; âge moyen 80 ans, intervalle 67-90 ans). L'utilisation concomitante de la rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement les diurétiques thiazidiques utilisés à faible dose) n'a pas été associée à des résultats similaires.

Il n'a pas été identifié de mécanisme physiopathologique permettant d'expliquer ce résultat, et aucune tendance constante n'a été observée pour la cause des décès. Il convient néanmoins d'user de prudence et de prendre en considération des risques et bénéfices de cette association de médicaments ou du traitement concomitant avec d'autres diurétiques puissants avant de décider de les utiliser. Il n'y a pas eu d'incidence accrue de la mortalité chez les patients qui prenaient d'autres diurétiques de façon concomitante au traitement par la rispéridone. Quel que soit le traitement, la déshydratation constituait un facteur de risque global de mortalité et doit par conséquent être évitée chez les patients âgés atteints de démence (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

Photosensibilité : Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés. Si une réaction de photosensibilité se produit au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si l'on juge nécessaire de reprendre le traitement, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Furosemide Accord 10 mg/ml Solution injectable (2 ml, 4 ml et 5 ml)

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

Furosémide 10 mg/ml, solution injectable (25 ml)

Ce médicament contient environ 93 mg de sodium par flacon. A prendre en considération chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

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

Associations déconseillées

Lithium :

Les taux d'excrétion du lithium peuvent être réduits par le furosémide, ce qui entraîne une augmentation de la cardiotoxicité et des autres effets toxiques du lithium. Cette association est donc déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association est jugée nécessaire, les taux de lithium devront être attentivement surveillés et la posologie du lithium devra être ajustée.

Rispéridone :

La prudence s'impose et les risques et bénéfices de l'association ou du traitement concomitant avec le furosémide ou avec d'autres diurétiques puissants doivent être pris en considération avant de décider d'utiliser ces produits de façon concomitante. Voir la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » en ce qui concerne l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent de façon concomitante de la rispéridone.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Médicaments ototoxiques (par ex. aminoglycosides, cisplatine) :

Le furosémide peut intensifier l'ototoxicité de certains médicaments, par exemple, la cisplatine ou les antibiotiques aminoglycosides tels que la kanamycine, la gentamicine et la tobramycine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux. Étant donné que cela peut donner lieu à des dommages irréversibles, ces médicaments ne peuvent être utilisés en association au furosémide qu'en cas de nécessité médicale absolue.

Hydrate de chloral :

Dans des cas très rares, l'administration intraveineuse de furosémide dans la période de 24 heures précédant l'administration d'hydrate de chloral peut entraîner une rougeur faciale, 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.

Carbamazépine et aminoglutéthimide :

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

Autres agents anti-hypertenseurs :

L'effet de certains autres agents antihypertenseurs (diurétiques et autres médicaments qui réduisent la pression artérielle) peut être potentialisé par l'administration concomitante de furosémide.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II :

Les effets d'autres antihypertenseurs peuvent être majorés par l'administration concomitante de furosémide. Une diminution importante de la pression artérielle accompagnée de choc dans les cas extrêmes et une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë dans quelques cas isolés) ont été observées en association avec les inhibiteurs de l'ECA, lorsque ces derniers étaient administrés pour la première fois, ou pour la première fois à forte dose (hypotension liée à la première dose). Si possible, le traitement par furosémide doit être temporairement interrompu (ou la dose doit au moins être réduite) pendant trois jours avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ou avant d'augmenter la dose d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Les patients qui prennent des diurétiques peuvent souffrir d'une hypotension sévère et d'une détérioration de la fonction rénale ; une insuffisance rénale peut également se produire pendant la première administration concomitante, ou avec la première administration de doses élevées d'inhibiteurs de l'ECA ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Thiazides :

Un effet diurétique synergique se produit en conséquence de l'interaction entre le furosémide et les thiazides.

Agents antidiabétiques :

Une diminution de la tolérance au glucose peut se produire car le furosémide peut réduire l'effet de ces médicaments.

Metformine :

Les taux sanguins de metformine peuvent être augmentés par le furosémide. Par contre, la metformine peut réduire la concentration du furosémide. Le risque est lié à la fréquence accrue de l'acidose lactique en cas d'insuffisance de la fonction rénale.

Glycosides cardiaques (par ex., la digoxine) et autres médicaments qui peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT :

Une diminution des taux de potassium peut augmenter la toxicité digitalique ; il convient donc de surveiller les taux sanguins de potassium.

Certaines perturbations électrolytiques peuvent augmenter la toxicité de certains médicaments administrés de façon concomitante qui peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT par ex. (antiarythmiques de classe Ia et antiarythmiques de classe III tels que l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide et les quinolones). La surveillance des taux plasmatiques de potassium et un ECG sont recommandés.

Fibrates :

Les taux sanguins de furosémide et de dérivés de l'acide fibrique (par exemple le clofibrate et le fénofibrate) peuvent être augmentés pendant une administration concomitante (en particulier en cas d'hypoalbuminémie). La majoration de l'effet/la toxicité du furosémide doit être surveillée.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et doses élevées de salicylates :

Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les coxibs) peuvent induire une insuffisance aiguë dans les cas d'une hypovolémie préexistante et réduire l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur du furosémide. En cas d'administration concomitante avec des fortes doses de salicylates, la prédisposition à la toxicité salicylique peut être augmentée en raison d'une diminution de l'excrétion rénale ou d'une altération de la fonction rénale.

Médicaments néphrotoxiques (par ex. polymyxines, aminoglycosides, organoplatines, immunosuppresseurs, produits de contraste iodés, foscarnet, pentamidine) :

Le furosémide peut intensifier les effets néphrotoxiques des médicaments néphrotoxiques. Antibiotiques tels que les céphalosporines : la fonction rénale peut se dégrader chez les patients qui reçoivent un traitement par du furosémide et de fortes doses de certaines céphalosporines.

Il existe un risque d'effets cytotoxiques si le cisplatine et le furosémide sont administrés de façon concomitante.

En outre, la néphrotoxicité du cisplatine peut être majorée si le furosémide n'est pas administré à faibles doses (par ex. 40 mg chez les patients dont la fonction rénale est normale) et avec un équilibre hydrique positif, lorsqu'il est utilisé pour obtenir une diurèse forcée pendant le traitement par cisplatine.

Médicaments qui subissent une sécrétion tubulaire rénale importante :

Le probénécide, le méthotrexate et d'autres médicaments qui, comme le furosémide, subissent une sécrétion tubulaire rénale importante peuvent réduire l'effet du furosémide. Par contre, le furosémide peut réduire l'élimination rénale de ces produits. Un traitement à doses élevées (en particulier, du furosémide et des autres médicaments) peut entraîner une augmentation des taux sériques du furosémide et des médicaments concomitants et du risque d'effets indésirables liés au furosémide ou aux autres médicaments.

Inhibiteurs adrénergiques périphériques :

Les effets de ces produits peuvent être majorés par l'administration simultanée de furosémide.

Phénobarbital et phénytoïne :

Une atténuation de l'effet du furosémide peut se produire après administration concomitante de ces médicaments.

Tubocurarine, dérivés de la curarine et succinylcholine :

Les effets myorelaxants de ces agents peuvent être majorés ou prolongés par le furosémide.

Glucocorticoïdes, carbénoxolone, Amphotéricine B, Pénicilline G, ACTH, laxatifs et réglisse :

L'administration concomitante de furosémide et de glucocorticoïdes, de carbénoxolone, de grandes quantités de réglisse ou l'utilisation prolongée de laxatifs peut augmenter la perte potassique. Il convient de prendre en considération le risque d'une hypokaliémie en association aux glucocorticoïdes, et d'une aggravation d'une hypokaliémie existante en cas d'utilisation excessive de laxatifs. Étant donné que cela peut entraîner des dommages auditifs irréversibles, cette association ne doit être utilisée qu'en cas d'absolue nécessité médicale. Les taux de potassium doivent être surveillés.

Sucralfate :

L'administration simultanée de sucralfate et de furosémide peut réduire les effets natriurétiques et antihypertenseurs du furosémide. Les patients recevant ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déterminer si l'effet diurétique et/ou antihypertenseur souhaité du furosémide est obtenu. Un délai d'au moins deux heures doit être respecté entre l'administration du furosémide et du sucralfate.

Anticoagulants oraux :

Le furosémide augmente les effets des anticoagulants oraux.

Théophylline :

Les effets de la théophylline et des myorelaxants de type curare peuvent être potentialisés.

Amines vasopressives (par ex. adrénaline (épinéphrine), noradrénaline (norépinéphrine)) :
L'utilisation concomitante du furosémide peut atténuer les effets des amines vasopressives.

Lévothyroxine :

Des doses élevées de furosémide peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines porteuses et entraîner ainsi une augmentation initiale transitoire des hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les niveaux d'hormones thyroïdiennes doivent être surveillés.

Autres interactions :

L'utilisation concomitante de ciclosporine et de furosémide est associée à un risque accru d'arthrite goutteuse.

Une diurèse sévère peut survenir si la métolazone est administrée de manière concomitante.

4.6 Grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse

Le furosémide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité médicale. Le furosémide traverse la barrière placentaire et peut donc provoquer une diurèse chez le fœtus. En cas de traitement pendant la grossesse, il est nécessaire de surveiller attentivement la croissance du fœtus.

Le traitement de l'hypertension et des œdèmes provoqués par la grossesse est généralement déconseillé, car cela peut induire une hypovolémie physiologique qui entraîne une diminution de la circulation placentaire.

Si le recours au furosémide est essentiel pour le traitement d'une insuffisance cardiaque ou rénale pendant la grossesse, une surveillance attentive des taux d'électrolytes, du taux d'hématocrite et de la croissance fœtale est indispensable. Il a été suggéré que le furosémide pourrait déloger la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine et augmenter par conséquent le risque d'ictère nucléaire en cas d'hyperbilirubinémie. Le furosémide peut prédisposer le fœtus à une hypercalciurie, une néphrocalcinose et une hyperparathyroïdie secondaire.

La concentration du furosémide dans le sang du cordon ombilical est de 100 % la concentration sérique maternelle. Aucune malformation susceptible d'être associée à l'exposition au furosémide n'a été rapportée à ce jour chez l'homme. Toutefois, on ne dispose pas d'une expérience suffisante pour pouvoir conclure quant à l'éventualité d'un effet nocif potentiel chez l'embryon/le fœtus.

Utilisation pendant l'allaitement

Le furosémide passe dans le lait maternel et peut inhiber la production de lait. Les femmes qui reçoivent un traitement par furosémide ne doivent pas allaiter leur enfant (voir rubrique 4.3).

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

Le furosémide a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

La réaction des patients au traitement par furosémide varie au cas par cas.

L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut incidemment être réduite en raison du traitement par le furosémide, en particulier au début du traitement, en cas de remplacement par un autre médicament ou en association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur la définition suivante des fréquences :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Troubles du système sanguin et lymphatique

Fréquent : hémococoncentration

Peu fréquent : thrombocytopénie ; une thrombocytopénie peut se manifester, notamment avec une augmentation de la tendance hémorragique.

Rare : éosinophilie, leucopénie

Très rare : anémie hémolytique, anémie aplasique, agranulocytose.

Troubles du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères.

Fréquence indéterminée : exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : troubles électrolytiques (y compris symptomatiques), déshydratation et hypovolémie, en particulier chez les patients âgés. La créatinine sanguine a augmenté, les triglycérides sanguins ont augmenté.

Fréquents : hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, augmentation du taux de cholestérol sanguin. L'acide urique sanguin a augmenté et les crises de goutte, le volume de l'urine ont augmenté.

Peu fréquent : altération de la tolérance au glucose.

Fréquence indéterminée : hypocalcémie, hypomagnésémie, augmentation de l'urée sanguine, alcalose métabolique, syndrome de pseudo-Bartter.

Troubles du système nerveux

Fréquent : encéphalopathie hépatique chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire (voir rubrique 4.3).

Rare : paresthésie

Fréquence indéterminée : Étourdissements, évanouissements et perte de conscience (causés par une hypotension symptomatique), maux de tête

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : troubles de l'audition. Des cas de surdité, parfois irréversibles, ont été rapportés après administration orale ou IV de furosémide (voir rubrique 4.4).

Très rare : acouphènes

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent : nausées

Rare : vomissements, diarrhée

Très rare : pancréatite aiguë

Troubles hépto-biliaires

Très rare : cholestase, augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles vasculaires

Très fréquent : hypotension, y compris hypotension orthostatique.

Rare : vascularite.

Fréquence indéterminée : thrombose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, dermatite bulleuse, éruptions cutanées, urticaire, purpura, érythème polymorphe, pemphigoïde, dermatite exfoliative, réaction de photosensibilité.

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, AGEP (pustulose exanthématique aiguë généralisée) et DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), réactions lichénoïdes.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, souvent dans le contexte d'une hypokaliémie sévère (voir rubrique 4.3).

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : augmentation du volume urinaire

Rare : néphrite tubulo-interstitielle

Fréquence indéterminée : augmentation du sodium dans les urines, augmentation du chlorure dans les urines, rétention urinaire (chez les patients présentant une obstruction partielle de l'écoulement urinaire (voir rubrique 4.4), néphrocalcinose/néphrolithiase chez les prématurés (voir rubrique 4.4), insuffisance rénale (voir rubrique 4.5).

Troubles congénitaux et familiaux/génétiques

Fréquence indéterminée : risque accru de persistance du canal artériel persistant lorsque le furosémide est administré à des prématurés au cours des premières semaines de vie (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : fièvre

Inconnu : suivant i.m. des réactions locales à l'injection telles que des douleurs peuvent apparaître.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Le tableau clinique en cas de surdosage aigu ou chronique dépend principalement de l'ampleur et des conséquences de la perte électrolytique et hydrique (par ex. hypovolémie, déshydratation, hémococoncentration, arythmies cardiaques - y compris bloc AV et fibrillation ventriculaire) dues à une diurèse excessive.

Symptômes :

Les symptômes de ces perturbations incluent une hypotension sévère (évolution vers le choc), une insuffisance rénale aiguë, une thrombose, des états délirants, une paralysie flasque, une apathie et une confusion mentale.

Traitement :

Aux premiers signes d'un choc (hypotension, transpiration abondante, nausées, cyanose), l'injection doit être immédiatement interrompue et le patient doit être allongé la tête en bas en veillant à ce que ses voies aériennes soient dégagées.

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

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. Si un surdosage se produit pendant un traitement parentéral, en principe, le traitement consiste en un suivi et des mesures symptomatiques. L'hémodialyse n'accélère pas l'élimination du furosémide.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique, Sulfamides, ordinaires

Code ATC : C03CA01

Le furosémide est un puissant agent diurétique, à effet rapide. Du point de vue pharmacologique, le furosémide inhibe le système de co-transport (réabsorption) des électrolytes suivants : 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 résulte de 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 du sodium sont : une augmentation de l'excrétion urinaire et une augmentation de la sécrétion distale de potassium dans le tubule distal. L'excrétion des sels de calcium et de magnésium est également augmentée.

Le furosémide inhibe le mécanisme de rétrocontrôle dans la macula dense et provoque une stimulation dose-dépendante du système rénine-angiotensine-aldostérone.

En cas d'insuffisance cardiaque, le furosémide induit 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 normale avec activation du système rénine-angiotensine et une synthèse intacte des prostaglandines. En raison de son effet natriurétique, le furosémide réduit la réactivité vasculaire aux catécholamines qui est augmentée chez les patients hypertendus.

L'effet diurétique du furosémide est établi dans les 15 minutes suivant une administration intraveineuse.

Une augmentation dose-dépendante de la diurèse et de la natriurèse a été constatée chez des sujets sains après administration de furosémide (doses comprises entre 10 et 100 mg). La durée de l'effet chez des sujets sains après administration d'une dose intraveineuse de 20 mg de furosémide est d'environ 3 heures, et elle est de 3 à 6 heures après administration d'une dose orale de 40 mg.

Chez les patients, la relation entre la concentration tubulaire de furosémide libre et de furosémide lié (déterminé par le taux d'excrétion urinaire) et son effet natriurétique se traduit par une courbe sigmoïde, avec un taux d'excrétion urinaire efficace minimum 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 de manière significative. L'efficacité du furosémide est réduite en cas de diminution 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 litres par kg de poids corporel. Le volume de distribution peut être augmenté en cas de maladie concomitante.

La liaison aux protéines (essentiellement l'albumine) est supérieure à 98 %.

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 glucuroconjugué du furosémide représente 10 % à 20 % des substances récupérées dans les urines. Le reste de la dose est éliminé dans les fèces, probablement après sécrétion biliaire. Après administration intraveineuse, la demi-vie plasmatique du furosémide est comprise entre 1 et 1,5 heure.

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Il traverse la barrière placentaire et est transféré lentement dans la circulation fœtale. Les concentrations sanguines de furosémide sont similaires chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du furosémide est plus lente et sa demi-vie est allongée. Chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale, la demi-vie moyenne est de 9,7 heures. En cas de défaillance polyviscérale, la demi-vie peut atteindre 20 à 24 heures. En cas de syndrome néphrotique, la diminution de la concentration des protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la concentration du furosémide non lié. Par ailleurs, l'efficacité du furosémide est réduite chez ces patients, en raison de la liaison à l'albumine intratubulaire et de la réduction de la sécrétion tubulaire.

Le furosémide est peu dialysé chez les patients traités par hémodialyse, par dialyse péritonéale ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

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 être réduite (jusqu'à 50 %). Dans ce groupe de patients, la variabilité des paramètres pharmacocinétique est accrue.

Insuffisance cardiaque congestive, hypotension sévère, sujets âgés

L'élimination du furosémide est ralentie en raison de l'altération de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension sévère, ou chez les sujets âgés.

Prématurés et nouveau-nés

Selon la maturité rénale, l'élimination du furosémide peut être ralentie. Chez les enfants dont la capacité de glucuroconjugaison est insuffisante, le métabolisme du médicament est également réduit. Chez les nouveau-nés à terme, la demi-vie est généralement inférieure à 12 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chronique menées chez le rat et chez le chien ont mis à jour des altérations rénales (notamment une dégénérescence fibreuse et une calcification rénale). Le furosémide n'a pas démontré de potentiel génotoxique ou carcinogène.

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré une réduction du nombre de glomérules différenciés, des anomalies squelettiques au niveau des omoplates, des humérus et des côtes (induites par l'hypokaliémie) chez les fœtus de rat, ainsi qu'une hydronéphrose chez les fœtus de souris et de lapin après administration de doses élevées. Les résultats d'une étude menée chez la souris et d'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 dans certains cas, des uretères) chez les fœtus issus de mères traitées, comparativement à ceux du groupe témoin.

Chez des lapins prématurés traités par le furosémide, la fréquence des hémorragies intraventriculaires était plus élevée que chez les animaux de la même portée ayant reçu du sérum physiologique, probablement en raison de l'hypotension intracrânienne induite par le furosémide.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Le furosémide peut former un précipité en solution dans des liquides de faible pH. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture (Ampoules de 2 ml, 4 ml et 5 ml) : 3 ans.

Non ouvert (flacon de 25 ml) : 2 ans

Après la première ouverture : Une fois ouvert, le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution : La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C, à l'abri de la lumière.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution n'a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas réfrigérer.

Conserver les ampoules/flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg dans 2 ml : ampoule de couleur ambrée avec deux anneaux blancs et un point de rupture (OPC) blanc, contenant 2 ml de solution.

40 mg dans 4 ml : ampoule de 5 ml de couleur ambrée avec point de rupture blanc et bande bleue, contenant 4 ml de solution.

50 mg dans 5 ml : ampoule de 5 ml de couleur ambrée avec point de rupture blanc et bande blanche, contenant 5 ml de solution.

250 mg dans 25 ml : Flacon en verre ambré de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et une capsule en aluminium et un capuchon rouge rabattable contenant 25 ml de solution.

Présentations :

5,10 ampoules de 2 ml

1, 5 ,10 ampoules de 4 ml

5,10 ampoules de 5 ml

Flacons de 1,5,10 x 25 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Furosemide Accord Solution injectable dilué à 1 mg/ml est compatible pendant 24 heures avec une solution pour perfusion de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) ou de Lactate Ringer. La dilution de la solution injectable ou pour perfusion doit être réalisée dans des conditions d'asepsie.

Avant l'administration, la solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence éventuelle de particules et d'une coloration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Destiné exclusivement à un usage unique, éliminer tout produit non utilisé.

10 mg/ml Solution injectable ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans le flacon d'injection.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Pays-Bas

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

20 mg/2 ml : BE494417

40 mg/4 ml: BE494426

50 mg/5 ml: BE494435

250 mg/25 ml: BE494444

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

31/03/2016

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 11/2024