

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion.

Lasix 500 mg comprimés.

(furosémide)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : 250 mg de furosémide par 25 ml de solution pour perfusion.

Lasix 500 mg comprimés : 500 mg de furosémide par comprimé.

Excipient à effet notoire : Lasix 500 mg comprimés : lactose monohydraté (55 mg par comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : solution à diluer pour perfusion. Solution à diluer claire et incolore pour perfusion par la voie intraveineuse.

Lasix 500 mg comprimés : comprimés.

Comprimés jaune pâle, sécables en quatre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'emploi de ces deux formes de Lasix à haute dose est uniquement indiqué chez des patients dont la fonction rénale est fortement altérée, et ce en cas de :

- insuffisance rénale aiguë (oligo-anurie), par exemple au cours de la phase postopératoire et de processus septique.
- insuffisance rénale chronique au stade de pré dialyse et de dialyse avec rétention liquidienne, en particulier en cas d'œdème pulmonaire chronique.
- syndrome néphrotique avec fonction rénale fortement diminuée, par exemple en cas de glomérulonéphrite chronique ou de lupus érythémateux; syndrome de Kimmelstiel-Wilson.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les présentations à hautes doses de Lasix 250 mg/25 ml (solution à diluer pour perfusion intraveineuse) et de Lasix 500 mg (comprimés) sont strictement réservées aux patients dont la filtration glomérulaire est fortement réduite (TFG < 20 ml/min.).

Il faut supprimer, par des mesures adéquates, l'hypovolémie et l'hypotension chez les patients en état de choc avant d'instituer le traitement. De même, on doit corriger auparavant un trouble important des électrolytes et de l'équilibre acide-base.

Veiller à ce que la diurèse puisse s'effectuer en cas de troubles de la miction établis ou présumés, par exemple en présence d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles de la conscience. Les diurétiques peuvent rendre manifestes ou aggraver les symptômes d'une entrave à la miction (par exemple, en cas d'hydronephrose ou de rétrécissement de l'uretère).

La dose nécessaire pour provoquer une diurèse chez des patients insuffisants rénaux ne dépend pas forcément de la sévérité de la perturbation rénale ni des modifications morphologiques mises en évidence par la biopsie.

La dose thérapeutique habituelle de Lasix peut être parfois suffisamment efficace même en présence d'une filtration glomérulaire fortement diminuée, en particulier en cas d'oligurie ou d'anurie d'origine fonctionnelle. Chaque cas pouvant réagir d'une manière différente ou imprévue, il est recommandé de contrôler tout d'abord la diurèse en donnant des doses habituelles de Lasix que l'on augmente progressivement avant d'administrer Lasix 250 mg/25 ml ou Lasix 500 mg.

Il faut, pour les mêmes raisons, toujours adapter la posologie et le mode d'emploi de ces deux présentations en fonction du cas.

Lorsque la diurèse recherchée s'est installée, il est indiqué d'effectuer non seulement une substitution soigneuse des électrolytes, mais aussi un bilan hydrique précis, afin de prévenir une hypovolémie ou une hypotension dans les cas d'insuffisance rénale aiguë.

Tenir compte des directives suivantes pour la perfusion intraveineuse (Lasix 250 mg/25 ml) ou l'administration orale (Lasix 500 mg).

Perfusion intraveineuse

Calculer la vitesse de perfusion de manière à ne pas dépasser une quantité de 4 mg de Lasix par minute.

Chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 5 mg/dl) une quantité de 2,5 mg de Lasix par minute ne peut pas être dépassée.

Préparation de la perfusion :

Veiller à ce que le pH de la solution de perfusion prête à l'emploi soit légèrement alcalin à neutre. Ne pas employer de solutions acides, le principe actif pouvant précipiter.

La solution de Lasix 250 mg/25 ml a un pH d'environ 9.

On peut en général mélanger Lasix 250 mg/25 ml aux solutions de perfusion faiblement alcalines ou neutres, telles que soluté isotonique salé ou solution de Ringer, et soluté glucosé neutre (attention : les solutés glucosés du commerce ont souvent une réaction nettement acide).

Il ne faut pas mélanger Lasix 250 mg/25 ml à des solutions acides, telles que solutions de vitamine C, de vitamine B, de rolitétracycline, de lévornéline et de norépinéphrine.

Les sels de bases organiques (par exemple les anesthésiques locaux, les alcaloïdes, les narcotiques et les antihistaminiques) peuvent précipiter en cas de mélange avec Lasix 250 mg/25 ml).

Ne pas perfuser Lasix 250 mg/25 ml en même temps que d'autres médicaments dans la même perfusion.

Si une dose-test de 40 à 80 mg de Lasix injectée lentement par voie I.V. en l'espace de 2 à 5 minutes ne provoque pas d'augmentation de la diurèse, on peut instituer le traitement par perfusion avec Lasix 250 mg/25 ml. Perfuser le contenu d'une ampoule (250 mg de furosémide dissous dans 25 ml d'eau pour injection) mélangé à 250 ml d'une solution de Ringer et de glucose isotonique (1:1) ou à une autre solution isotonique alcaline ou neutre (250 mg dissous dans 275 ml) en tenant compte de la dose maximale de principe actif à administrer par minute.

La durée de perfusion est d'une heure.

Si le patient réagit à cette dose, la diurèse commence déjà pendant la perfusion. Au point de vue thérapeutique, on doit essayer d'atteindre une augmentation de la diurèse d'au moins 40 à 50 ml par heure, dans les cas d'insuffisance rénale aiguë.

Si cette augmentation n'est pas obtenue avec la posologie ci-dessus, effectuer, une heure après la fin de la première, une deuxième perfusion avec deux ampoules de Lasix 250 mg/25 ml (500 mg dissous dans 50 ml d'eau pour injection) dans une solution de perfusion appropriée, le volume de perfusion total devant être adapté à l'état d'hydratation du patient. La durée de perfusion est réglée par la dose maximale prescrite de 4 mg de principe actif par minute.

Si cette dose ne provoque pas la diurèse désirée, on peut procéder à une troisième perfusion une heure après la deuxième, avec quatre ampoules de Lasix 250 mg/25 ml (1000 mg dissous dans 100 ml d'eau pour injection). Les mêmes directives que précédemment sont valables en ce qui concerne la quantité totale de solution de perfusion et la vitesse d'application.

Si cette perfusion ne produit toujours pas d'effet diurétique satisfaisant, il faut poser l'indication d'une dialyse.

Chez les patients hypervolémiques, il est recommandé d'administrer la présentation à haute dose de Lasix 250 mg/25 ml non diluée ou diluée dans une quantité de liquide de perfusion aussi peu importante que possible et adaptée à l'état d'hydratation du sujet (par exemple : 250 mg dans 50 ml), s'ils ne réagissent pas aux doses-test de 40 à 80 mg injectées par voie I.V., afin d'éviter un excès d'hydratation (attention : œdème pulmonaire).

La perfusion intraveineuse directe du contenu de l'ampoule ne doit toutefois avoir lieu que si l'on respecte la vitesse de perfusion prescrite de 4 mg maximum de principe actif (0,4 ml) par minute.

Il est recommandé d'utiliser le Lasix 250 mg/25 ml le plus vite possible après sa dilution dans la solution de perfusion.

Administration orale

Les comprimés de Lasix 500 mg (500 mg de furosémide) sont particulièrement indiqués dans les formes chroniques d'insuffisance rénale.

Il faut prendre le médicament à jeun.

Les rainures dans le comprimé permettent d'obtenir facilement la dose nécessaire.

Le Lasix 500 mg est indiqué pour la poursuite du traitement par la voie orale chez les patients qui ont suffisamment réagi à la perfusion intraveineuse de doses d'activité comparable.

On administre alors comme dose initiale la quantité de principe actif qui a exercé un effet diurétique lors de la perfusion I.V. Si l'on n'obtient pas une diurèse suffisante dans les 4 à 6 heures, il faut augmenter la dose de 1/2 à 1 comprimé (par exemple : dose d'attaque = 1 comprimé → deuxième dose = 1 ½ à 2 comprimés).

4.3. Contre-indications

Lasix 250 mg/25 ml et Lasix 500 mg sont contre-indiqués chez tous les patients ayant une filtration glomérulaire normale ou supérieure à 20 ml/min., l'intensité de la fuite urinaire d'eau et de sel produite par de fortes doses de Lasix dans de tels cas pouvant conduire au choc ou à des désordres hydro-électrolytiques majeurs.

Le furosémide ne sera pas administré chez des patients présentant :

- une hypersensibilité au furosémide ou à un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Il existe une sensibilité croisée entre le furosémide et les sulfamidés (par exemple les antibiotiques de type sulfamide ou des sulfonurées),
- une déshydratation ou une hypovolémie,
- une insuffisance rénale avec oligo-anurie, qui ne répond pas au furosémide,
- un état de pré-coma ou un état comateux, associés à une encéphalopathie hépatique,
- une hyponatrémie importante,
- une hypokaliémie importante (voir rubrique 4.8),
- chez la femme enceinte ou qui allaite (voir "Grossesse et allaitement")

Lasix 250 mg/25 ml ne peut pas être administré en bolus. Lasix 250 mg/25 ml sera administré uniquement en utilisant des pompes à perfusion avec un volume et une vitesse contrôlés pour réduire le risque de surdosage accidentel.

Lasix 500 mg sera administré uniquement chez des patients ayant une réduction importante de la filtration glomérulaire. Autrement il existe un risque des pertes excessives d'électrolytes et de liquide.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le furosémide ne sera administré par voie intraveineuse que dans les cas où un effet rapide est souhaité, une administration orale n'est pas réalisable ou est inefficace (par exemple dans les cas d'une résorption intestinale perturbée).

Il est recommandé de transférer le patient dès que possible d'un traitement intraveineux à un traitement oral.

Le flux urinaire doit être assuré. Chez les patients ayant une obstruction urinaire partielle (p.ex. chez les patients présentant des difficultés mictionnelles, de l'hyperplasie prostatique ou une sténose de l'urètre) une augmentation de la production d'urine peut provoquer ou aggraver les plaintes. Ces patients doivent être suivis rigoureusement, surtout en début du traitement.

Le traitement demande une supervision médicale régulière.

Ce suivi est particulièrement nécessaire chez des patients :

- hypotendus,
- ayant un risque particulier de chute prononcée de la tension artérielle, par exemple chez des patients atteints des sténoses importantes des artères coronaires ou des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau,
- ayant un diabète sucré latent ou manifeste : l'effet hyperglycémiant est modeste ; néanmoins le contrôle de la glycémie doit être systématique.
- souffrant de goutte : 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.
- ayant un syndrome hépatorénal : insuffisance rénale fonctionnelle associée à une maladie hépatique,
- ayant une hypoprotéïnémie, par exemple associée à un syndrome néphrotique (l'effet du furosémide peut être diminué et son ototoxicité peut être augmentée). La dose sera ajustée rigoureusement.

Il est nécessaire d'effectuer des contrôles réguliers de la créatinine, du sodium et du potassium sérique.

Les contrôles sont surtout importants et doivent être effectués rigoureusement chez des patients ayant un risque accru de déséquilibre électrolytique ou dans le cas d'une perte de liquide additionnelle importante (par exemple causée par des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration intense). Une hypovolémie, une déshydratation ainsi que chaque perturbation significative des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doivent être corrigées. Ceci peut nécessiter un arrêt temporaire de l'administration du furosémide.

Un régime riche en potassium est indiqué en cas de traitement de longue durée.

Le furosémide peut précipiter une néphrocalcinose/néphrolithiase chez des prématurés. L'administration du furosémide pendant des premières semaines de vie chez ces patients peut augmenter le risque d'une persistance du canal artériel. Il est nécessaire de suivre la fonction rénale et d'effectuer une échographie rénale.

Utilisation en association avec la risperidone :

Dans des études placebo-controlées avec la risperidone utilisée chez des patients âgées et déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients sous

traitement par furosémide plus rispéridone par rapport aux patients traités par la rispéridone seule ou par le furosémide seul.

La production doit être de rigueur et les risques et bénéfices de cette association ou traitement concomitant doivent être pris en considération avant leur utilisation.

Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur à risque global pour la mortalité et doit par conséquent être évitée chez des patients âgés et déments (voir rubrique 4.3.).

Une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux systémique est possible.

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par du furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension.

Lasix 500 mg comprimés contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Lasix 500 mg comprimés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Repas :

Une diminution ou une augmentation de l'absorption du furosémide par la prise concomitante de nourriture dépend de la formulation pharmaceutique. Il est recommandé de prendre les comprimés à jeun.

Interactions médicamenteuses :

Associations non recommandées :

Aminoglycosides : Le furosémide peut potentialiser l'ototoxicité des aminoglycosides et des autres médicaments ototoxiques. Étant donné que ces effets ototoxiques peuvent être irréversibles, l'association de ces médicaments et du furosémide ne sera administrée que pour des raisons médicales impératives.

Hydrate de chloral : En cas d'administration intraveineuse du furosémide dans les 24 heures qui suivent l'administration d'hydrate de chloral, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des cas isolés : des bouffées congestives, des périodes de transpiration, de l'agitation, des nausées, une augmentation de la tension artérielle et une tachycardie. Par conséquent, l'usage concomitant du furosémide et de l'hydrate de chloral n'est pas recommandé.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Lithium : Le furosémide diminue l'excrétion des sels du lithium. Ceci peut provoquer des taux sériques de lithium plus élevés, résultant dans une augmentation de la toxicité du lithium y compris un risque augmenté d'effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium. Par conséquent, les taux sanguins de lithium des patients le recevant en association avec le furosémide devraient être suivis rigoureusement.

Cisplatine : Il existe un risque d'effets ototoxiques lors de l'administration concomitante de furosémide et de cisplatine. De plus, la néphrotoxicité du cisplatine peut être renforcé si le furosémide n'est pas donné à faible dose (par exemple 40mg chez des patients avec une fonction rénale normale) avec une balance hydrique positive dans les cas où ce traitement est utilisé pour obtenir une diurèse forcée pendant le traitement avec du cisplatine.

Sucralfate : Le sucralfate ne sera pas pris dans les deux heures qui suivent la prise de furosémide par voie orale car le sucralfate diminue la résorption intestinale du furosémide et réduit son effet.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) : Les patients sous traitement diurétique, peuvent souffrir d'une hypotension sévère et d'une détérioration de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale, au début d'un traitement ou lors d'une augmentation de la dose d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Si possible, l'administration du furosémide sera arrêtée temporairement ou sa posologie sera diminuée 3 jours avant de commencer le traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'augmenter leur dose.

Rispéridone : la prudence doit être de rigueur et les bénéfices ainsi que les risques de l'association avec, ou d'un traitement concomitant par le furosémide, doivent être pris en considération avant leur utilisation (cfr. Rubrique 4.4.).

Lévothyroxine : Des doses élevées de furosémide peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes à leurs protéines de liaison et par conséquent causer une augmentation des hormones thyroïdiennes libres. La dose de lévothyroxine doit être adaptée si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'effet du furosémide est réduit par l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë chez des patients déshydratés ou atteints d'une hypovolémie.

Phénytoïne : L'association de phénytoïne et de furosémide peut diminuer l'effet du furosémide.

L'aliskirène réduit la concentration plasmatique du furosémide administré par voie orale. Une réduction de l'effet du furosémide peut être observée chez les patients traités à la fois par de l'aliskirène et par du furosémide par voie orale, et il est recommandé de surveiller la réduction de l'effet diurétique et d'adapter la dose de furosémide en conséquence.

Médicaments néphrotoxiques : Une potentialisation par le furosémide des effets néphrotoxiques des médicaments néphrotoxiques (par exemple céphalosporines, aminoglycosides) a été rapportée, surtout quand ces produits sont administrés à doses élevées, ce qui nécessite une surveillance de la fonction rénale chez les patients avec une maladie rénale préalable.

Salicylates : L'administration simultanée de Lasix aux patients qui reçoivent des salicylates, en particulier à hautes doses, peut entraîner une intoxication par les salicylates suite à l'inhibition compétitive de l'élimination rénale des deux principes actifs.

Les corticostéroïdes, le carbénoxolone, des quantités importantes de réglisse et l'usage de laxatifs à long terme peuvent augmenter le risque d'hypokaliémie.

Médicaments hypotenseurs : Il est nécessaire d'anticiper une diminution de la tension artérielle prononcée quand le furosémide est administré en même temps que des médicaments hypotenseurs, diurétiques ou d'autres médicaments pouvant diminuer la tension artérielle.

Le probénécide, le méthotrexate et d'autres médicaments ayant, comme le furosémide, une sécrétion tubulaire rénale significative peuvent réduire l'effet du furosémide. Inversement, le furosémide peut diminuer l'élimination rénale de ces médicaments. Dans le cas d'un traitement à dose élevée (en particulier tant de furosémide que de l'autre médicament), ce phénomène peut provoquer une augmentation des taux sériques et un risque plus élevé d'effets indésirables du furosémide ou du traitement concomitant.

Antidiabétiques et sympathomimétiques : L'effet des antidiabétiques et des sympathomimétiques causant une augmentation de la tension artérielle (par exemple l'épinéphrine et la norépinéphrine) peut être réduit.

Relaxants musculaires curarisants ou théophylline : Les effets des relaxants musculaires curarisants ou de la théophylline peuvent être augmentés.

Minéralocorticoïdes : Si l'on administre un minéralocorticoïde pendant un traitement diurétique, on doit tenir compte de ce que le stéroïde diminue le taux de potassium.

Des **perturbations électrolytiques** (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie) peuvent augmenter la toxicité de certains autres médicaments (par exemple des préparations digitaliques et des médicaments induisant un syndrome de prolongation d'intervalle QT ou qui favorisent des torsades de pointe).

Clofibrate : Augmentation potentielle de l'effet du furosémide.

Charbon de bois : Diminution de l'efficacité du furosémide.

Cholestyramine, colestipol : Diminution des concentrations plasmatiques en furosémide et de son efficacité.

Au cours d'un traitement avec Lasix, il n'est pas indiqué d'administrer simultanément un autre diurétique de l'anse de Henlé.

Ciclosporine A : l'administration simultanée de la ciclosporine A et du furosémide est associée à un risque accru d'arthrite goutteuse secondaire à une hyperuricémie induite par le furosémide et une détérioration de l'excrétion rénale d'urate induite par la ciclosporine.

Produits de contraste : les patients à risque élevé de néphropathie par radiographie de contraste traités par le furosémide présentent une incidence accrue de détérioration de la fonction rénale après exposition aux produits de contraste comparé aux patients à risque élevé recevant avant l'exposition uniquement une hydratation par voie I.V.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le furosémide traverse la barrière placentaire. Il ne sera donc pas administré à des femmes enceintes, sauf en cas d'indication expresse.

Un traitement éventuel pendant la grossesse impose un contrôle de la croissance fœtale.

Lasix ne peut être administré pendant la période d'allaitement car le furosémide passe dans le lait maternel et les diurétiques peuvent inhiber la lactation.

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

Certains effets indésirables tels que l'hypotension, peuvent diminuer la capacité du patient de se concentrer et de réagir, et constituent de ce fait un risque dans des situations où ces capacités ont une importance particulière comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement le cas au début du traitement ou lors d'un changement de médicament, ainsi qu'en cas d'association avec de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont issues de données de la littérature qui font référence à des études dans lesquelles le furosémide a été utilisé dans un total de 1387 patients, dans n'importe quelle dose et indication. Si la catégorie de fréquence était différente pour le même effet indésirable, la fréquence la plus élevée a été choisie.

La classification CIOMS suivante a été utilisée, si d'application.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1000$) ; Très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : hémococoncentration (à cause de déshydratation sévère) avec tendance au développement de thromboses.

Peu fréquent : thrombocytopénie

Rare : leucopénie, éosinophilie

Très rare : agranulocytose, anémie aplasique ou hémolytique.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques ou anaphylactoides sévères (entre autre accompagnées d'un choc).

Inconnu : exacerbation ou activation du lupus érythémateux systémique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition (voir rubrique 4.4)

Très fréquent :

Perturbations électrolytiques (y compris symptomatologiques), déshydratation et hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées. Des pertes électrolytiques sévères (aiguës) peuvent se produire, par exemple dans des cas où des doses élevées sont administrées à des patients ayant une fonction rénale normale (voir également « Bilan électrolytique » à la fin de cette rubrique).

Augmentation des taux sanguins de créatinine et de triglycérides.

Fréquent : hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, augmentation du cholestérol sanguin. Augmentation du taux sanguin d'acide urique et crises de goutte, augmentation du volume urinaire.

Peu fréquent : détérioration de la tolérance au glucose. Chez le diabétique ceci peut provoquer une altération du contrôle glycémique. Un diabète latent peut se manifester par le furosémide (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : hypocalcémie, hypomagnésémie, augmentation des taux sanguins d'urée, alcalose métabolique. Pseudo-syndrome de Bartter lors d'abus et/ou d'usage prolongé de furosémide.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Une perturbation de l'ouïe, le plus souvent temporaire, peut se développer en particulier chez des patients atteints d'une insuffisance rénale, d'une hypoprotéinémie (par exemple dans le cas d'un syndrome néphrotique) et/ou lorsque l'administration intraveineuse a été

trop rapide ; des cas de surdité, parfois irréversible, ont été rapportés après usage oral ou intraveineux de furosémide.

Très rare : tinnitus.

Affections vasculaires

Très fréquent (pour perfusion intraveineuse): Le furosémide peut provoquer une diminution de la tension artérielle, qui peut, surtout si elle est prononcée, provoquer les signes et symptômes suivants: diminution de la capacité de concentration et de réaction, étourdissements, sensation de tension dans la tête, céphalées, vertiges, de la somnolence, faiblesse, perturbation de la vision, bouche sèche, hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4).

Rare : vasculite

Fréquence indéterminée : tendance au développement de thromboses.

Affections gastrointestinales

Peu fréquent : nausées

Rare : vomissements, diarrhée

Très rare : pancréatite aiguë.

Affections hépatobiliaires

Très rare : cholestase, augmentation des transaminases hépatiques.

Exceptionnellement : ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, urticaire, rash, dermatite bulleuse, érythème multiforme, pemphigoïde bulleuse, dermatite exfoliative ou purpura, photosensibilité.

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

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : augmentation de la production d'urine qui peut provoquer ou aggraver des plaintes chez les patients présentant des difficultés mictionnelles.

Rare : néphrite interstitielle.

Fréquence indéterminée :

- augmentation des taux urinaire de sodium et de chlore
- rétention urinaire avec distension de la vessie (chez les patients présentant des difficultés mictionnelles, atteints d'hyperplasie prostatique ou de sténose de l'urètre (voir rubrique 4.4).
- néphrocalcinose/néphrolithiase chez les prématurés (voir rubrique 4.4)
- défaillance rénale (voir rubrique 4.5).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Affections congénitales, familiales et génétiques

Fréquence indéterminée : augmentation du risque d'une persistance du canal artériel perméable si le furosémide est administré chez des prématurés pendant les premières semaines de la vie.

Affections du système nerveux

Fréquent : encéphalopathie hépatique chez des patients avec insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Rare : paresthésies

Fréquence indéterminée : Vertiges, évanouissements et pertes de conscience (causés par une hypotension symptomatique), mal de tête.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : fièvre

Fréquence indéterminée : après une injection intramusculaire des réactions locales, comme douleur, peuvent survenir.

Bilan électrolytique :

Lorsque Lasix est correctement dosé, il ne se produit en général pas de réactions hémodynamiques aiguës, malgré l'apparition rapide de la diurèse.

Des perturbations électrolytiques se manifestent par une soif augmentée, de l'inappétence, des maux de tête, de la confusion, de la somnolence, des crampes dans les mollets, des crampes et de la faiblesse musculaire, de la tétanie, des perturbations du rythme cardiaque et des symptômes gastro-intestinaux.

Des maladies sous-jacentes (par exemple cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque), des associations avec d'autres médicaments (voir rubrique "interactions"), et l'alimentation peuvent influencer le développement de perturbations électrolytiques. Un déficit de potassium peut survenir en particulier suite à des vomissements ou à une diarrhée.

Lors de l'administration I.V., Lasix peut entraîner une carence sévère en potassium, surtout chez des personnes âgées, chez des patients dont l'alimentation est pauvre en potassium, ou qui souffrent de diarrhée chronique (due notamment à la prise régulière de laxatifs). Il faut donc assurer un contrôle adéquat et prendre les mesures appropriées.

Une hypokaliémie aggrave la toxicité des glycosides cardiaques et peut provoquer un coma hépatique chez les patients cirrhotiques. Quelques perturbations électrolytiques (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie) peuvent augmenter la toxicité de certains autres médicaments (par exemple des préparations digitaliques et des médicaments induisant un syndrome de prolongation d'intervalle QT). De même, une alcalose hypochlorémique sévère peut survenir.

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 :

Belgique : 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

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

L'ensemble des effets cliniques d'un surdosage aigu ou chronique dépend en premier lieu des conséquences et de l'étendue de la perte des électrolytes et du liquide (par exemple hypovolémie, déshydratation, hémococoncentration, arythmies cardiaques, y compris un bloc A-V et une fibrillation ventriculaire). Les symptômes de ces perturbations sont : hypotension sévère, pouvant aller jusqu'à un état de choc, insuffisance rénale aiguë, thrombose, état de delirium, paralysie flasque, apathie et confusion.

On ne connaît pas d'antidote spécifique du furosémide. La première mesure à prendre lors d'une ingestion récente est de limiter la résorption systémique par un lavage gastrique ou par l'administration de substance adsorbantes (par exemple avec du charbon de bois activé).

Les perturbations cliniquement significatives de l'équilibre hydro-électrolytique doivent être corrigées en même temps que la prévention et le traitement des complications sérieuses, résultant de ces perturbations et des autres effets sur l'organisme; il peut être nécessaire de suivre le patient rigoureusement et de prendre des mesures thérapeutiques comme une substitution liquidienne et électrolytique qui sera fonction de l'importance de la diurèse (le cas échéant, contrôler le métabolisme glucidique).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétique de l'anse, sulfonamides. Code ATC : C03C A01.

Même dans les cas rebelles à tout autre traitement, le Lasix provoque en général un accroissement suffisant de la natriurèse et de la diurèse. Son action se maintient également en cas de filtration glomérulaire fortement réduite, d'hypoalbuminémie et de décompensation du métabolisme acide.

L'activité diurétique du furosémide est basée sur une inhibition de la réabsorption des chlorures et du sodium dans la partie ascendante de l'anse de Henlé, surtout dans la partie médullaire, mais également dans la partie corticale. L'excrétion du potassium est aussi augmentée par ce mécanisme.

Etant donné la courte durée d'action du furosémide, cette perte est rapidement compensée par la résorption de potassium en dehors des périodes de diurèse.

On a également observé une augmentation de l'élimination de magnésium, mais les implications cliniques n'en sont pas évidentes.

Le furosémide a également une action vasodilatatrice directe.

Chez des patients hypertendus, le furosémide diminue la sensibilité de la paroi vasculaire à la norépinéphrine.

En général, Lasix augmente l'excrétion d'eau et de sel. Son action n'est pas influencée par une filtration glomérulaire réduite, par une hypoalbuminémie ni par des perturbations du métabolisme acide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

A partir des comprimés la résorption du furosémide est de 70%, et la concentration sérique maximale est atteinte après 1 à 2 heures.

La diurèse commence en général dans l'heure suivant l'administration orale et se maintient, en moyenne, pendant 4 à 6 heures.

Après injection intraveineuse, elle commence déjà après quelques minutes et dure environ 2 heures.

L'apparition et la durée de la diurèse lors de la perfusion intraveineuse sont fonction de la dose et de la vitesse de perfusion.

La durée et l'importance de la diurèse peuvent varier suivant l'état du patient. En général, il faut tenir compte d'une diurèse importante en début du traitement.

Le furosémide est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins.

La liaison du furosémide aux protéines est de 99 %.

Le furosémide agit directement sur le tubule rénal. La concentration dans le tubule rénal est donc plus déterminante pour la diurèse que la concentration sérique.

La demi-vie d'élimination sérique est de l'ordre de 2 à 4 heures. En cas de fonction rénale normale, 12% environ sont excrétés dans la bile. Plus la fonction rénale est diminuée, plus l'excrétion par voie biliaire compense l'excrétion rénale, elle peut dépasser 60%.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'autres données de sécurité préclinique pertinentes pour le prescripteur que celles mentionnées dans les autres sections du Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lasix 250 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion : mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Lasix 500 mg, comprimés : carboxyméthylamidon sodique (type C), cellulose microcristalline, jaune de quinoléine (E104), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc.

6.2. Incompatibilités

Le furosémide, en tant que dérivé de l'acide anthranilique, se dissout en milieu alcalin en formant un sel. La solution à diluer pour perfusion de Lasix 250 mg/25 ml contient le sel sodique de l'acide carboxylique sans agent solubilisant.

Le principe actif peut précipiter à un pH inférieur à 7. La solution n'exerce pas d'effet tampon et son pH est environ de 9. Si une dilution est souhaitée, il faut donc vérifier que le pH de la solution reste neutre à faiblement alcalin.

Lasix 250 mg/25 ml ne sera pas perfusé dans une même perfusion avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Validité : Voir date d'expiration imprimée sur l'emballage
(Exp. : mois-année = date limite d'utilisation).

La date de péremption est le dernier jour du mois précisé.

6.4. Précautions particulières de conservation

Lasix 500 mg comprimés : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : boîte de 5 ou 6 ampoules de 25 ml en verre brun.

Lasix 500 mg comprimés : boîte de 20 comprimés sous plaquette thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél. : 02.710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lasix 250 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : BE : BE091506
LU : 2006058564 – numéro national : 0063952 (5 ampoules) ; 0743507 (6 ampoules).
Lasix 500 mg comprimés : BE : BE091497
LU : 2006058567 – numéro national : 0063921

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

Date de première autorisation : 01/09/1974
Date de dernier renouvellement : 17/02/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2024
Date d'approbation : 03/2025