

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Frusamil 40 mg/5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Furosémide 40 mg - Amiloride hydrochloride 5 mg par comprimé.

Excipients : lactose monohydraté (58 mg par comprimé), jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Oedèmes ou hypertension dont le contrôle nécessite une association de furosémide et d'amiloride.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Oedème

La dose de départ est de 1 comprimé par jour. La posologie peut être augmentée à 2 comprimés par jour jusqu'à l'obtention de la diurèse souhaitée. Une fois celle-ci obtenue, il convient, pour le traitement d'entretien, de ramener dans la mesure du possible la posologie à 1 comprimé par jour.

Hypertension

La dose usuelle est de 1 comprimé par jour. En cas de nécessité, cette dose peut être augmentée à 2 comprimés par jour.

Chez les patients âgés, la prudence sera de rigueur et une adaptation de la posologie devra se faire en fonction de la réponse diurétique.

Mode d'administration

Frusamil ne doit pas être administré chez l'enfant en dessous de 14 ans.

Adultes

Les comprimés sont à prendre le matin.

4.3. Contre-indications

- Hyperkaliémie (potassium sérique > 5,3 mmol/litre).
- Insuffisance surrénalienne.
- Patients avec une fonction rénale altérée et une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. et par 1,73 m² de surface corporelle, une insuffisance rénale aiguë ou une anurie.
- Déséquilibre électrolytique.
- Etat de déshydratation ou de choc.
- Etat précomateux ou des états comateux accompagnant une encéphalopathie hépatique.
- Hypovolémie.
- Prise concomitante de suppléments potassiques ou de diurétiques d'épargne du potassium.
- Hypersensibilité au furosémide, à l'amiloride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Les patients allergiques aux sulfonamides (p.ex. les antibiotiques de type sulfamide ou les sulfonurées) peuvent montrer une allergie croisée au furosémide.
- Frusamil est contre-indiqué chez l'enfant, son innocuité à l'égard de ce groupe d'âge n'ayant pas été établie.
- Hypokaliémie importante. Toutefois, si une hypokaliémie survient pendant le traitement, il peut en général être corrigé sans interruption de l'administration de Frusamil (voir rubrique 4.8).
- Hyponatrémie importante.
- Grossesse.
- Lactation.
- Frusamil 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le flux urinaire doit être assuré. Chez les patients souffrant d'une obstruction urinaire partielle (hypertrophie prostatique ou de troubles de la miction ou une sténose de l'urètre), une augmentation de la production d'urine peut provoquer ou aggraver les plaintes. Frusamil doit être administré avec la plus grande prudence chez ces patients, surtout en début de traitement.

Le traitement avec Frusamil nécessite une surveillance médicale régulière. Ce suivi est particulièrement nécessaire chez des patients :

- hypotendus
- ayant un risque particulier de chute prononcée et non désirée de la tension artérielle par exemple chez des patients atteints de sténose importante des artères coronaires ou des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau
- souffrant de goutte
- ayant un diabète sucré latent ou manifeste en raison du risque important d'hyperkaliémie dans ce groupe.
- souffrant d'un syndrome hépatorénal : insuffisance rénale fonctionnelle associée à une maladie hépatique grave (la fonction rénale peut se détériorer d'avantage)
- ayant une hypoprotéinémie p.ex. associée à un syndrome néphrotique (l'effet du furosémide peut être diminué et son ototoxicité peut être augmentée)

Une attention particulière est également requise pour les patients digitalisés, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques.

Il convient de surveiller l'hématopoïèse par des examens périodiques pendant le traitement.

Il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'hypoglycémifiants chez les diabétiques. La prise du Frusamil doit être interrompue avant un test de tolérance au glucose.

Les sujets traités avec ce médicament doivent être régulièrement suivis et il convient de contrôler fréquemment la concentration sérique en sodium, en potassium, en créatinine et en glucose ainsi que l'équilibre hydro-électrolytique, ceci pour prévenir une déshydratation excessive.

Ces contrôles sont surtout nécessaires et doivent absolument avoir lieu chez les patients présentant un risque élevé de développer des troubles de l'équilibre électrolytique ou en cas de perte hydrique supplémentaire importante (par exemple suite à des vomissements, à une diarrhée ou à une transpiration abondante). Corriger l'hypovolémie, la déshydratation ainsi que tout trouble sévère de l'équilibre électrolytique et de l'équilibre acido-basique.

Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter temporairement l'administration de Frusamil.

Des risques d'hypernatrémie, d'hyponatrémie, d'hypochlorémie et d'augmentation de l'azoturie existent en cas de diurèse prononcée, surtout chez les patients gravement malades. Il convient donc de surveiller étroitement les électrolytes sanguins et l'urée chez tous les patients.

La présence d'une insuffisance cardiaque chez des patients du 3ème âge peut rapidement mener à une diminution de la clairance de la créatinine (20 ml/min), ceci contre-indique l'utilisation de Frusamil.

Des contrôles fréquents de la kaliémie sont nécessaires chez des patients avec une fonction rénale altérée et une clairance de la créatinine en-dessous de 60 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle ainsi que dans les cas où le produit est pris en association avec certains médicaments qui peuvent mener à une augmentation de la concentration en potassium.

Utilisation en association avec la risperidone :

Dans des études placebo-contrôlées avec la rispéridone 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 prudence 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.).

L'aggravation ou l'activation du lupus érythémateux disséminé 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.

Frusamil contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.à.d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

Frusamil contient du jaune orangé S (E110): peut provoquer des réactions allergiques.

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

Frusamil associant l'amiloride au furosémide réduit les risques d'hypokaliémie liés au furosémide. Il convient cependant de tenir compte des interactions propres à chaque composant.

Les interactions propres au furosémide sont les suivantes:

Associations non recommandées :

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

Hydrate de chloral : Dans des cas isolés l'administration intraveineuse du furosémide dans les 24 heures qui suivent l'administration de l'hydrate de chloral, peut mener à des bouffées congestives, des attaques de transpiration, de l'agitation, des nausées, une augmentation de la tension artérielle et une tachycardie. De telles réactions pourraient également se produire avec le Frusamil. Par conséquent, l'usage concomitant de Frusamil et de l'hydrate de chloral n'est pas recommandé.

Associations nécessitant des précautions particulières:

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 de 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 rigoureusement suivis.

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 40 mg 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 avant ou après 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, en particulier lorsqu'on administre pour la première fois un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ou lorsqu'on augmente la dose pour la première fois. .

Si possible, l'administration du furosémide sera arrêtée temporairement ou sa posologie sera au moins diminuée pendant 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 risques et bénéfices 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'administration concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, y compris l'acide acétyl salicylique peut réduire l'effet du furosémide. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë chez des patients déshydratés ou atteints d'une hypovolémie.

Phénytoïne : la phénytoïne peut atténuer l'activité 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 maladie rénale préalable.

Salicylates : L'administration simultanée de furosémide 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 augmentent le risque d'hypokaliémie.

Médicaments hypotenseurs : Il est nécessaire d'anticiper une diminution plus prononcée de la tension artérielle 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 de la théophylline : Les effets des relaxants musculaires curarisants ou de la théophylline peuvent être augmentés.

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 pointes).

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 radio de contraste traité par le furosémide présentent une incidence supérieure 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.

L'effet anticoagulant du **warfarin** peut être augmenté par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques.

Les interactions propres à l'amiloride sont les suivantes:

La prise concomitante d'amiloride et de **sels de potassium, de médicaments qui réduisent l'excrétion potassique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion** peut entraîner une augmentation de la kaliémie et une hyperkaliémie peut survenir.

L'amiloride peut provoquer une augmentation de la concentration de **digoxine** dans le sang. En cas de prise concomitante de l'amiloride et d'autres médicament antihypertensifs une chute plus prononcée de la tension artérielle doit être anticipée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

A défaut de données suffisantes, Frusamil ne sera pas administré pendant la grossesse et la lactation.

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

Pendant un traitement avec Frusamil, une diminution du pouvoir de se concentrer et de réagir est possible, ce qui peut influencer la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classifiés selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste d'effets indésirables sous forme de tableau

Tableau 1: Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'association **furosémide / amiloride**

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	Rare:	thrombocytopénie ^a , leucopénie ^a , agranulocytose ^a , anémie aplasique ^a , anémie hémolytique ^a , éosinophilie ^a , hémococoncentration ^a
--	-------	--

<i>Affections du système immunitaire :</i>	Rare:	réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (p.ex. avec choc) ^a
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Rare:	hypokaliémie; crises de goutte augmentation des taux sanguins en acide urique; hyponatrémie, hypochlorémie ^a , hypocalcémie ^a , hypomagnésémie ^a , hyperkaliémie (en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale); perturbations électrolytiques ^a (y compris symptomatologiques); alcalose métabolique; déshydratation/ hypovolémie ^a (en particulier chez les personnes âgées); augmentation des taux sanguins en créatinine, urée ^a , cholestérol et triglycérides; altération du contrôle glycémique ^a (un diabète latent peut se manifester, voir également la rubrique 4.4) Pseudo-syndrome de Bartter ^a (lors d'abus et/ou d'usage prolongé de furosémide).
<i>Affections du système nerveux :</i>	Rare:	paresthésies ^a ; encéphalopathie hépatique chez des patients avec insuffisance hépatocellulaire ^a (voir également la rubrique 4.3)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Rare:	troubles de l'audition ^a ; acouphènes ^a ; surdité (parfois irréversible)
<i>Affections vasculaires :</i>	Rare:	thrombose ; hypotension, y compris hypotension orthostatique ; vasculite ^a
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	Fréquent:	nausées
	Peu fréquent:	vomissements, diarrhée
	Rare:	pancréatite aiguë
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	Rare:	cholestase ^a ; augmentation des transaminases ^a
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	Rare:	rash ; dermatite bulleuse ^a ; prurit ^a ; urticaire ^a ; érythème multiforme ^a ; pemphigoïde bulleuse ^a ; syndrome de Stevens-Johnson ^a ; nécrolyse épidermique toxique ^a ; dermatite exfoliative ^a ; purpura ^a ; photosensibilité ^a ; pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ^a ; DRESS ^a (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
	Fréquence indéterminée:	réactions lichénoïdes
<i>Affections du rein et des</i>	Rare:	rétention urinaire aiguë (chez des patients

<i>voies urinaires :</i>		atteints d'obstruction partielle du flux urinaire); augmentation du volume urinaire ; néphrite tubulo-interstitielle ^a ; néphrocalcinose/néphrolithiase ^a (chez les prématurés)
	Fréquence indéterminée:	augmentation des taux urinaires en sodium et chlore ; insuffisance rénale (voir également rubrique 4.5)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	Rare:	fièvre ^a

^aCet effet indésirable a été rapporté spontanément lors de la surveillance après commercialisation et n'a pas été observé lors des essais cliniques. La fréquence a été calculée à l'aide de la règle suivante: la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la fréquence est inférieure ou égale à 3/X, X étant égal à 5154, le nombre de patients exposés au furosémide/amiloride au cours des études cliniques et épidémiologiques.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Taux sanguins de potassium

Les deux substances actives de Frusamil exercent des influences opposées sur l'excrétion du potassium. La concentration sérique en potassium peut diminuer, particulièrement au début du traitement (due à l'action plus précoce du furosémide par rapport à l'amiloride). A cause d'une action plus tardive de l'amiloride, un risque d'hyperkaliémie n'est pas à exclure, surtout en cas d'insuffisance rénale.

Des perturbations du bilan électrolytique (p.ex. déplétion de certains électrolytes) peuvent se produire.

Lors d'un pouls irrégulier, de fatigue ou de faiblesse musculaire (p.ex. dans les jambes), la possibilité d'une hyperkaliémie doit être considérée en particulier.

Les perturbations du bilan électrolytique doivent être corrigées, en particulier lorsqu'elles sont marquées.

Alcalose/acidose métabolique

Le furosémide peut contribuer au développement ou à l'aggravation d'une alcalose métabolique (p.ex. chez des patients avec une cirrhose du foie), tout comme l'amiloride peut contribuer au développement ou à l'aggravation d'une acidose métabolique.

Taux sanguins de cholestérol, triglycérides, créatinine, urée

Le cholestérol et les triglycérides sériques ainsi que les taux sanguins en créatinine et urée peuvent augmenter pendant un traitement par le furosémide. Dans la majorité des cas une régularisation est visible dans les 6 mois.

Troubles de l'audition

Les troubles de l'audition sont généralement réversibles, en particulier chez des patients atteints d'insuffisance rénale, d'hypoprotéïnémie (p.ex. syndrome néphrotique) et/ou en cas d'administration I.V. trop rapide de furosémide.

Fonction urinaire

Les patients recevant des diurétiques peuvent développer de l'hypotension sévère et une détérioration de leur fonction urinaire, y compris une insuffisance rénale.

Informations complémentaires sur chaque composant:

Les catégories de fréquence des effets indésirables observés pour l'association fixe furosémide/amiloride ont été comparées à celles du furosémide et amiloride seuls. Aucune augmentation du risque des effets indésirables respectifs n'a été observée pour l'association fixe par rapport aux composants individuels.

Tableau 2: effets indésirables rapportés avec l'utilisation des composants individuels

	Furosémide	Amiloride
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	hémococoncentration	
Peu fréquent	trombocytopénie	
Rare	leucopénie, éosinophilie	
Très rare	agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique	
Fréquence indéterminée		leucopénie, anémie aplasique
Affections du système immunitaire		
Rare	réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (p.ex. avec choc)	
Fréquence indéterminée	aggravation ou activation du lupus érythémateux disséminé	réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (p.ex. avec choc)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	perturbations électrolytiques (y compris symptomatologiques); déshydratation/ hypovolémie (en particulier chez les personnes âgées); augmentation des taux sanguins de créatinine et de triglycérides	
Fréquent	hypokaliémie; crises de goutte; augmentation du taux sanguin en acide urique ; hyponatrémie, hypochlorémie, augmentation du cholestérol sanguin	hyponatrémie; hyperkaliémie vu son mode d'action (diurétique d'épargne potassique); perturbations électrolytiques (y compris symptomatologiques)
Peu fréquent	altération du contrôle glycémique (un diabète latent peut se manifester, voir également la rubrique 4.4)	
Rare		augmentation du taux sanguin en urée

Fréquence indéterminée	hypocalcémie; hypomagnésémie; alcalose métabolique; augmentation du taux sanguin en urée; Pseudo-syndrome de Bartter (lors d'abus et/ou d'usage prolongé de furosémide)	augmentation du taux sanguin d'acide urique ; hypochlorémie; déshydratation/ hypovolémie, en particulier chez les personnes âgées ; acidose métabolique
Affections psychiatriques		
Fréquence indéterminée	troubles psychiques légers	
Affections du système nerveux		
Fréquent	encéphalopathie hépatique chez des patients avec insuffisance hépatocellulaire (voir rubrique 4.3).	
Rare	paresthésies	paresthésies ; vertiges ; tremblements; confusion mentale
Très rare		nervosité; insomnie; perte de libido; dépression; somnolence; vertiges ; encéphalopathie hépatique chez des patients avec insuffisance hépatocellulaire (voir rubrique 4.3)
Fréquence indéterminée	vertiges, évanouissements et perte de conscience (causés par une hypotension symptomatique), mal de tête	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Peu fréquent	troubles de l'audition	
Rare	acouphènes ; surdité (parfois irréversible)	
Fréquence indéterminée		acouphènes
Affections cardiaques		
Rare		angine de poitrine; arythmies et palpitations (1 patient avec bloc partiel a développé un bloc complet)
Affections vasculaires		
Très fréquent	hypotension, y compris hypotension orthostatique	
Rare	vasculite	

Très rare Fréquence indéterminée	thrombose	orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rare		toux ; dyspnée
Affections gastro-intestinales		
Peu fréquent	nausées	
Rare	vomissements, diarrhée	nausées; vomissements; anorexie; douleur abdominale
Très rare	pancréatite aiguë	diarrhée; constipation; hémorragie gastro-intestinale ; soif; dyspepsie; brûlures d'estomac ; flatulence
Affections hépatobiliaires		
Peu fréquent		ictère
Très rare	cholestase; augmentation des transaminases	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Peu fréquent	rash; dermatite bulleuse; prurit; urticaire; érythème multiforme; pemphigoïde bulleuse ; dermatite exfoliative ; purpura ; photosensibilité	
Rare		rash; prurit ; alopecie
Très rare		bouche sèche
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 musculo-squelettiques et systémiques		
Rare		douleur articulaire
Très rare	tétanie	contractures musculaires

Fréquence indéterminée	rhabdomyolyse (souvent dans le contexte d'une hypokaliémie grave (voir rubrique 4.3))	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	augmentation du volume urinaire	
Rare	néphrite interstitielle	augmentation du volume urinaire ; fréquence de micturition
Très rare		rétenion urinaire; impuissance ; polyurie; dysurie
Fréquence indéterminée	augmentation des taux urinaires en sodium et chlore; rétenion urinaire aiguë (chez des patients atteints d'obstruction partielle du flux urinaire) ; néphrocalcinose/ néphrolithiase (chez les prématurés); insuffisance rénale (voir également rubrique 4.5)	augmentation des taux urinaires en sodium et chlore
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Rare	fièvre	

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

- Symptômes :

Le tableau clinique d'un surdosage aigu ou chronique dépend d'abord de l'ampleur et des conséquences de la perte hydro-électrolytique, p. ex. hypovolémie, déshydratation, hémococoncentration, troubles du rythme cardiaque (incluant bloc AV et fibrillation ventriculaire). Les symptômes de ces troubles incluent une hypotension sévère (allant jusqu'au choc), une insuffisance rénale aiguë, une thrombose, des états de délire, une paralysie flasque, une apathie et une confusion.

- Traitement :

On ne connaît aucun antidote spécifique pour le furosémide. En cas de prise récente, la première mesure à prendre consiste à limiter la résorption systémique ultérieure en induisant

des vomissements, en effectuant un lavage gastrique ou en administrant des substances absorbantes (par exemple, charbon de bois actif).

Le traitement consiste en une compensation des pertes hydriques et une correction du déséquilibre électrolytique et notamment l'hyperkaliémie.

Corriger les troubles cliniquement significatifs de l'équilibre hydro-électrolytique. En plus de la prévention et du traitement des complications sévères secondaires à ces troubles et des autres effets sur l'organisme, ce traitement correctif peut nécessiter la prise de mesures médicales et intensives générales et spécifiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétiques associant un agent d'épargne potassique. Code ATC : C 03 E B 01.

Frusamil est une médication diurétique associant les propriétés diurétiques du furosémide et les effets d'épargne potassique de l'amiloride.

L'action salidiurétique du furosémide s'exerce principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé par inhibition de la réabsorption tubulaire des ions chlore et sodium. Il en résulte une élimination hydrosodée rapide et intense. Cette augmentation de la concentration de sodium a également pour effet d'augmenter l'excrétion potassique au niveau du tubule contourné distal, où cet ion est échangé contre une partie du sodium en excès.

L'action diurétique d'épargne potassique de l'amiloride s'exerce directement au niveau du tubule contourné distal du néphron en inhibant l'échange d'ions de sodium et de potassium et donc en augmentant légèrement l'effet natriurétique tout en épargnant le potassium.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité orale du furosémide est de l'ordre de 60 %. Sa liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 95 %. La demi-vie plasmatique du furosémide est de l'ordre de 0,5 à 1 heure. Son activité se maintient pendant 4 à 6 heures. L'excrétion s'effectue sous forme inchangée ainsi que sous forme glucuroconjuguée.

La biodisponibilité orale de l'amiloride est de l'ordre de 25 % et sa demi-vie plasmatique de l'ordre de 5 à 10 heures. Son activité, qui se manifeste dans les 2 à 4 heures qui suivent son administration, se maintient pendant 12 à 24 heures. Il est éliminé sous forme inchangée par voie rénale et par voie hépatique dans des proportions similaires.

L'association de ces deux principes actifs, telle qu'elle se présente dans le médicament Frusamil, ne modifie pas les caractéristiques pharmacocinétiques de l'un et l'autre de ces composants.

5.3. Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique (type A) - cellulose microcristalline - jaune orangé S (E 110) - lactose monohydraté – stéarate de magnésium – amidon de maïs - silice colloïdale anhydre - talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ambiante (15°C-25°C).
Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 28, 56, 100 (emballage clinique) et de 500 (emballage clinique) comprimés sous plaquette Alu/PVC.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél.: 02/710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE143525

LU : 2011041115 / numéro national : 0142328 (28 comprimés) ; 0150526 (56 comprimés).

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

Date de première autorisation : 01 juillet 1988

Date de dernier renouvellement : 07 octobre 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28/03/2024

Date d'approbation : 04/2024