

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-FUROSEMIDE
Comprimés de furosémide, USP dosés
à 20 mg 40 mg et 80 mg

Diurétique

Code de l'ATC : C03CA01

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision : 13 juillet 2018

Nº de contrôle de la présentation: 172305

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

Pr APO-FUROSEMIDE

(furosémide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 20 mg ou à 40 mg	Comprimés à 20 mg : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Comprimés à 40 mg et 80 mg : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune D&C no 10 à 14-18 %, laque d'aluminium jaune soleil à 40 %, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-FUROSEMIDE (furosémide) est indiqué :

- dans le traitement de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose du foie ou à une affection rénale, y compris le syndrome néphrotique. Il est également indiqué dans le traitement d'autres états œdémateux justiciables d'un traitement diurétique.
- peut aussi être employé seul pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée, ou en association avec d'autres antihypertenseurs dans les cas plus graves.

Les hypertendus dont l'état ne peut être maîtrisé de façon satisfaisante à l'aide d'un diurétique thiazidique ne répondront probablement pas mieux à administré en monothérapie.

Pédiatrie

Lorsqu'il est administré chez les enfants, le traitement par ne devrait être amorcé qu'en milieu hospitalier, chez des patients sous étroite surveillance et choisis avec soin, en portant une

attention particulière aux concentrations sériques d'électrolytes (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Les données dont on dispose ne permettent pas d'émettre de recommandations précises quant à la plage d'âge dans laquelle le médicament peut être administré chez l'enfant.

Gériatrie (> 61 ans)

L'utilisation du produit au sein de la population gériatrique est associée à des différences en matière d'innocuité (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

CONTRE-INDICATIONS

APO-FUROSEMIDE (furosémide) est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au furosémide, aux dérivés des sulfamides ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*. Les patients allergiques aux sulfamides (p. ex., antibiotiques sulfamidés ou sulfonylurées) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide;
- les patients présentant une oligo-anurie. Si une azotémie et une oligurie surviennent et vont s'intensifiant lors du traitement d'une maladie rénale grave évolutive, on devra mettre fin à l'administration du médicament;
- les patients présentant un coma hépatique, un précoma ou un état de déplétion électrolytique et ce, jusqu'à ce que l'état du patient se soit amélioré ou qu'il soit revenu à la normale. Un traitement par APO-FUROSEMIDE ne devrait pas être institué chez ces patients (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).
- L'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypovolémie, la déshydratation et l'hypotension graves demeurent des contre-indications tant que le bilan hydroélectrolytique et la tension artérielle ne sont pas revenus à la normale (voir les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et *EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Étant donné que le furosémide peut déplacer la bilirubine de l'albumine in vitro, il ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés souffrant d'ictère ou chez les nourrissons atteints d'affections pouvant causer une hyperbilirubinémie et, possiblement, un ictère nucléaire (notamment une incompatibilité rhésus ou une cholémie familiale).
- L'allaitement maternel est déconseillé pendant le traitement par le furosémide (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

APO-FUROSEMIDE (FUROSÉMIDE) EST UN DIURÉTIQUE PUISSANT QUI, S'IL EST ADMINISTRÉ EN QUANTITÉ EXCESSIVE, PEUT DÉCLENCHER UNE DIURÈSE INTENSE, AVEC DÉPLÉTION HYDROÉLECTROLYTIQUE. UNE SURVEILLANCE MÉDICALE ÉTROITE EST DONC ESSENTIELLE ET ON DOIT AJUSTER LES DOSES ET LA POSOLOGIE SELON LES BESOINS DE CHAQUE PATIENT (VOIR LA SECTION *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Tous les patients qui reçoivent APO-FUROSEMIDE doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler la présence de signes et de symptômes liés au déséquilibre du bilan hydroélectrolytique, à l'hyponatrémie, à l'alcalose hypochlorémique, à l'hypovolémie, à l'hypomagnésémie ou à l'hypocalcémie : sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie, arythmie, ou troubles gastro-intestinaux, tels que nausées et vomissements, augmentation de la glycémie et modifications des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Un régime riche en potassium est recommandé chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours. Le recours à des suppléments de potassium peut être nécessaire, particulièrement lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Dans certains cas, la présence d'un déséquilibre électrolytique (notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peut accroître la toxicité d'autres médicaments tels que les préparations digitaliques et les agents provoquant un allongement de l'intervalle QT. On devra porter une attention particulière à la kaliémie chez les nourrissons et les enfants, ainsi que chez les patients recevant des glucosides digitaliques ou des stéroïdes susceptibles d'entraîner une déplétion potassique. L'administration de suppléments de potassium, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par APO-FUROSEMIDE pourrait se révéler nécessaire.

Une déplétion sodique excessive peut entraîner une hyponatrémie et une hypokaliémie et doit être évitée chez les patients traités par APO-FUROSEMIDE

On doit s'assurer que les voies urinaires sont bien dégagées. Il faut surveiller de près l'écoulement urinaire, surtout aux premiers stades du traitement (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*, *Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit-Fonction rénale et urinaire*).

Administration concomitante de rispéridone

Au cours d'études contrôlées par placebo menées sur la rispéridone chez des patients âgés atteints de démence, la mortalité a été plus fréquente chez les patients traités par le furosémide et la rispéridone (7,3 %; âge moyen de 89 ans, plage de 75 à 97 ans) que chez les patients ayant reçu la rispéridone seule (3,1 %; âge moyen de 84 ans, plage de 70 à 96 ans) ou le furosémide seul (4,1 %; âge moyen de 80 ans, plage de 67 à 90 ans). L'administration concomitante de rispéridone et d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas donné lieu à des observations semblables.

On n'a relevé aucun mécanisme physiopathologique pouvant expliquer ce résultat, ni aucune constance dans la cause des décès. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence et évaluer les risques et les bienfaits de cette association médicamenteuse ou d'un traitement associant la rispéridone et d'autres puissants diurétiques avant de décider de les administrer. On n'a pas observé d'incidence accrue de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques en concomitance avec la rispéridone. Peu importe le traitement administré, la déshydratation constituait un facteur de risque global de mortalité (voir la section *CONTRE-INDICATIONS*) et doit donc être prévenue chez les patients âgés souffrant de démence.

Carcinogénèse et mutagenèse

Carcinogénèse : Dans le cadre d'une étude, on a administré du furosémide, à des doses approximatives de 200 mg/kg/jour, dans la ration alimentaire de rates et de souris femelles pendant 2 ans. Cette expérience a fait ressortir une incidence accrue d'adénocarcinomes des glandes mammaires chez la souris, mais non chez la rate. La survenue de ces tumeurs a montré une tendance positive et s'est avérée plus fréquente dans le groupe ayant reçu la dose élevée que dans le groupe témoin, le taux observé par suite de l'administration de la dose élevée ayant en outre été environ 5 fois plus important que le taux historique. Selon les chercheurs, l'apparition des tumeurs était liée à l'administration du furosémide. Soulignons que la dose utilisée était nettement plus élevée que la dose thérapeutique administrée chez l'être humain.

Lors d'une autre étude ayant porté sur le pouvoir carcinogène du furosémide, on a administré le médicament à raison de 15 et de 30 mg/kg/jour à des rats. Les chercheurs ont ainsi pu observer une augmentation minime de la survenue de tumeurs inhabituelles chez les mâles ayant reçu la dose de 15 mg/kg par rapport à ceux qui avaient reçu la dose de 30 mg/kg.

Mutagenèse : Les épreuves de détection de mutagenèse pratiquées in vitro sur des bactéries et sur des cellules mammaliennes ont fait état de résultats tant positifs que négatifs. Toutefois, les mutations géniques et les aberrations chromosomiques ont été mises en évidence uniquement lorsque le furosémide atteignait des concentrations cytotoxiques.

Oreilles/nez/gorge

Des cas d'acouphène et de surdité passagère ont été rapportés. On a également signalé certains cas où la surdité s'est révélée permanente, cette réaction étant survenue dans la majorité des cas chez des enfants ayant subi une transplantation rénale. Chez ces derniers, la perte de l'ouïe fut progressive, ne se manifestant dans certains cas que six mois après l'administration de furosémide. Les troubles auditifs sont plus susceptibles de survenir chez les patients souffrant d'hypoprotéinémie ou d'une atteinte grave de la fonction rénale ou chez les patients qui prennent également des médicaments reconnus comme ototoxiques. Comme la prise de ces agents peut causer des lésions irréversibles, leur emploi en concomitance avec le furosémide ne doit être envisagé qu'en présence d'une raison médicale impérieuse.

Endocrinien et métabolisme

On a observé des augmentations de la glycémie, de même que des modifications des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée caractérisées par des anomalies de la glycémie à jeun et 2 heures après les repas. On a rapporté de rares cas où le furosémide avait précipité l'apparition d'un diabète sucré.

Une hyperuricémie asymptomatique peut survenir et précipiter, en de rares occasions, l'apparition de crises de goutte.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il serait souhaitable d'hospitaliser les patients souffrant d'une cirrhose du foie et d'ascite avant d'instituer un traitement par le furosémide. Une perturbation soudaine de l'équilibre hydroélectrolytique chez un patient cirrhotique peut entraîner un coma hépatique; il sera donc nécessaire de surveiller étroitement le patient pendant la phase de diurèse. L'administration de suppléments de chlorure de potassium et, au besoin, d'un anti-aldostérone est utile pour prévenir l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique (voir la section *CONTRE-INDICATIONS*).

Une surveillance particulièrement étroite s'impose chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal.

Considérations périopératoires

Il a été signalé que les diurétiques sulfamidés diminuaient la capacité des artères à réagir aux amines pressives et intensifiaient l'effet de la tubocurarine. Il faut faire preuve de beaucoup de prudence lorsqu'on administre du curare ou ses dérivés aux patients soumis à un traitement par APO-FUROSEMIDE. Il est également recommandé d'interrompre le traitement diurétique pendant 1 semaine avant toute intervention chirurgicale non urgente.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ignore si le furosémide exerce des effets tératogènes et embryotoxiques chez l'humain. Ce médicament ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir à moins que le médecin traitant ne juge que les avantages du traitement pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Des études de reproduction et de tératologie ont été réalisées chez la souris, le rat, le lapin, le chat, le chien et le singe. Sauf chez la souris et le lapin, aucune anomalie attribuable au furosémide n'a été décelée. Le furosémide a entraîné la mort de la mère et des avortements chez des lapines ayant reçu une dose quotidienne de 50 mg/kg (environ 3 fois la dose maximale quotidienne de 1000 mg par voie orale recommandée chez l'humain) entre les 12^e et 17^e jours de la gestation, ces 2 phénomènes étant demeurés inexpliqués. Dans une autre étude effectuée chez le lapin, une dose de 25 mg/kg a aussi provoqué la mort de lapines et des avortements. Dans une troisième étude chez le lapin, aucune lapine gestante n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données recueillies dans le cadre de ces 3 études suggèrent l'existence d'une mortalité fœtale pouvant précéder la mort de la mère.

Les résultats d'une étude réalisée chez la souris, ainsi que les résultats de l'une des 3 études effectuées chez le lapin, ont fait ressortir une incidence accrue de distension du bassin et, dans certains cas, des uretères, chez les fœtus dont la mère avait reçu du furosémide en comparaison avec ceux dont la mère faisait partie d'un groupe témoin. L'administration du traitement par le furosémide durant la grossesse exige une surveillance de la croissance fœtale.

Femmes qui allaitent

On notera que les diurétiques peuvent diminuer la lactation et que APO-FUROSEMIDE est excrété dans le lait maternel. Les femmes ne doivent donc pas allaiter pendant un traitement par le furosémide (voir la section *CONTRE-INDICATIONS*).

Pédiatrie

APO-FUROSEMIDE peut diminuer la concentration sérique de calcium, et de rares cas de tétanie ont été rapportés. Il faut donc mesurer de façon périodique la concentration sérique de calcium chez les patients qui reçoivent ce médicament.

L'administration de APO-FUROSEMIDE à des prématurés peut précipiter l'apparition d'une néphrocalcinose et d'une lithiase rénale. Si un traitement diurétique par APO-FUROSEMIDE est administré à des prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire durant les premières

semaines de vie, il peut intensifier le risque de persistance du canal artériel (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre à des nouveau-nés en raison de la demivie prolongée du furosémide.

Gériatrie (> 61 ans)

Une diurèse excessive provoquée par l'administration de APO-FUROSEMIDE peut, surtout chez les patients âgés, conduire à une déshydratation et à une hypovolémie avec collapsus circulatoire et possibilité de thrombose vasculaire et d'embolie. APO-FUROSEMIDE peut également entraîner une déplétion électrolytique.

La liaison du furosémide à l'albumine peut être réduite chez le patient âgé.

Comme une partie substantielle de la dose du furosémide est excrétée sous forme inchangée par les reins, le risque de réaction toxique à ce médicament peut s'avérer plus marqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les personnes âgées étant davantage prédisposées à cette affection, il faut déterminer soigneusement la dose à administrer et surveiller la fonction rénale chez ces patients.

De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'affections ou de traitements concomitants.

Surveillance et essais de laboratoire

Des déterminations fréquentes des électrolytes sanguins et de la teneur du sang en créatinine et en CO₂ devraient être effectuées durant les premiers mois du traitement et de façon périodique par la suite. Il est essentiel de remédier aux pertes d'électrolytes et de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique afin d'éviter tout risque de déplétion électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie), d'hypovolémie ou d'hypotension.

On doit procéder à une détermination périodique de la glycémie et rechercher une glycosurie, particulièrement chez les diabétiques ou chez les patients que l'on soupçonne de diabète latent et qui reçoivent. On a observé des augmentations de la glycémie, de même que des modifications des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée caractérisées par des anomalies de la glycémie à jeun et 2 heures après les repas.

Il est recommandé de mesurer fréquemment le taux d'azote uréique du sang pendant les premiers mois du traitement et périodiquement par la suite. Il est également conseillé de procéder à des

examens périodiques afin de déceler toute dyscrasie sanguine, lésion hépatique ou réaction d'idiosyncrasie.

Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- patients présentant une hypoprotéinémie, chez qui un ajustement posologique minutieux s'impose;
- nourrissons prématurés. Une surveillance de la fonction rénale et la réalisation d'une ultrasonographie rénale sont nécessaires chez ces enfants;
- patient présentant une hypotension;
- patients exposés à un risque accru de subir une chute marquée de la tension artérielle (p. ex., patients ayant une sténose importante des artères coronaires ou des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau);
- patients atteints d'un syndrome hépatorénal;
- patients atteints de diabète latent ou manifeste; et
- patients souffrant de goutte.

Risques professionnels

APO-FUROSEMIDE peut diminuer la vigilance du patient et/ou sa capacité de réaction, particulièrement au début du traitement, en raison d'une diminution de la tension artérielle et de la survenue d'autres effets indésirables (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Aucune donnée n'est disponible.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables sont regroupés ci-après par système ou appareil.

Systèmes sanguin et lymphatique

On a observé des cas d'anémie, d'éosinophilie, de leucopénie, de thrombocytopénie (accompagnée de purpura), ainsi que des cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et d'anémie hémolytique.

Oreille et labyrinthe

Des cas d'acouphène et de surdité parfois permanente ont été rapportés. On a également signalé certains cas où la surdité s'est révélée permanente, cette réaction étant survenue dans la majorité des cas chez des enfants ayant subi une transplantation rénale. Chez ces derniers, la perte de l'ouïe fut progressive, ne se manifestant dans certains cas que six mois après l'administration de furosémide. Les troubles auditifs sont plus susceptibles de survenir chez les patients souffrant d'hypoprotéinémie ou d'une atteinte grave de la fonction rénale ou chez les patients qui prennent également des médicaments reconnus comme ototoxiques.

Des cas de vertige ont été rapportés.

Fonction visuelle

Des cas de xanthopsie et de vision trouble ont été rapportés.

Appareil digestif

Des cas de pancréatite aiguë, de brûlures buccales et gastriques, de diarrhée, de nausées, de vomissements et de constipation ont été rapportés. Une sensation de goût sucré a été signalée dans de rares cas.

Fonction hépatique/biliaire

Des cas d'ictère (cholostatique) et de cholestase ont été rapportés.

Immunitaire

Parmi les réactions d'hypersensibilité au furosémide, figurent aussi la photosensibilité, la paresthésie et la fièvre. Les réactions d'hypersensibilité générales comprennent la vascularite et l'angéite nécrosante.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves, pouvant aller jusqu'au choc, ont été rapportées en de rares occasions.

Essais de laboratoire

Une hausse du taux de transaminases hépatiques a été signalée.

Des élévations passagères du taux d'azote uréique du sang ont été observées, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Comme c'est le cas pour d'autres diurétiques, il peut se produire une augmentation de la créatininémie, de l'uricémie (pouvant occasionner une crise de goutte chez les patients prédisposés), de l'urée sanguine, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie pendant un traitement par le furosémide.

Métabolisme et nutrition

Une déplétion électrolytique peut survenir durant le traitement par, en particulier chez les patients recevant des doses élevées du médicament et qui suivent un régime hyposodé. La déplétion électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, hypocalcémie et hypomagnésémie) peut se manifester par des effets indésirables touchant différents systèmes corporels : faiblesse, étourdissements, somnolence, polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique, léthargie, sudation, spasmes de la vessie, anorexie, vomissements, confusion mentale, météorisme, soif, céphalées, crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie et troubles du rythme cardiaque (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

La survenue d'un déséquilibre électrolytique (y compris symptomatique) est influencée par des facteurs tels que la présence d'affections sous-jacentes (p. ex., cirrhose du foie ou insuffisance cardiaque), la prise de médicaments concomitants et l'alimentation.

On a signalé des cas de syndrome pseudo-Bartter (hypochlorémie, hypokaliémie, alcalose, tension artérielle de normale à faible et une élévation des concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone) dans le contexte du mauvais usage ou de l'usage à long terme du furosémide.

Le traitement par a, en certaines occasions, entraîné un déséquilibre du diabète ou révélé un diabète latent.

Une alcalose métabolique peut se manifester par une déplétion électrolytique progressive ou, notamment lors de l'administration de doses élevées de furosémide à des patients dont la fonction rénale est normale, par des pertes d'électrolytes aiguës et graves.

Une alcalose métabolique préexistante (p. ex., chez les patients atteints de cirrhose du foie décompensée) peut être aggravée par l'emploi de.

Dans les cas extrêmes, l'hypovolémie peut occasionner de la déshydratation, un collapsus circulatoire, une hémococoncentration et une thrombophilie. Des cas de thrombophlébite et d'embolie ont été rapportés.

Système nerveux

Au début du traitement, une diurèse excessive peut entraîner, surtout chez les patients âgés, une sensation de pression dans la tête et des étourdissements. Des cas de paresthésie ont été rapportés.

On a également signalé la survenue d'une encéphalopathie hépatique chez des patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire.

Fonctions rénale et urinaire

Les symptômes d'obstruction de la miction (p. ex., chez les patients atteints d'hydronéphrose, d'hypertrophie de la prostate et de sténose urétérale) peuvent devenir manifestes ou s'aggraver durant un traitement par des diurétiques. Des cas de néphrite interstitielle ont été signalés.

Une production accrue d'urine peut aggraver les symptômes des patients souffrant d'une obstruction urinaire, ou en entraîner de nouveaux. Par conséquent, une rétention urinaire aiguë et des complications secondaires sont susceptibles de se produire. Des augmentations du taux de sodium et de chlorure dans les urines ont également été signalées.

Certains cas d'insuffisance rénale ont été signalés.

L'administration de à des prématurés peut précipiter l'apparition d'une néphrocalcinose et d'une lithiase rénale.

Peau et tissus sous-cutanés

Certaines formes de dermatite (p. ex., des éruptions bulleuses), y compris de l'urticaire, un érythème polymorphe, une pemphigoïde, le syndrome de Stevens-Johnson, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, une dermatite exfoliatrice, un prurit, une épidermolyse bulleuse, une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et un syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été signalées.

Le purpura et les éruptions cutanées figurent aussi parmi les réactions dermatologiques au furosémide.

Système vasculaire

Une diurèse trop intense peut provoquer une hypotension orthostatique ou des poussées hypotensives, lesquelles peuvent à leur tour causer des signes et des symptômes tels qu'une diminution de la concentration et de la capacité de réaction, une sensation de vertige ou une intolérance orthostatique. Certains cas de thrombose ont été signalés.

Si un traitement diurétique par est administré à des prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire durant les premières semaines de vie, il peut intensifier le risque de persistance du canal artériel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il a été signalé que les diurétiques sulfamidés diminuait la capacité des artères à réagir aux amines pressives et intensifiaient l'effet de la tubocurarine ou des myorelaxants dérivés du curare (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires*).

Dans les cas d'abus concomitant de laxatifs, il faut tenir compte du risque de déplétion potassique accrue.

Les glucocorticoïdes, la carbénoxolone et la réglisse peuvent aussi accroître la déplétion potassique.

L'administration de à des diabétiques peut compromettre la maîtrise du diabète. Il peut se révéler nécessaire d'ajuster la posologie de l'antidiabétique.

Les troubles auditifs sont plus susceptibles de survenir chez les patients traités par APO-FUROSEMIDE et qui reçoivent aussi des médicaments connus pour leurs propriétés ototoxiques, notamment les aminosides, l'acide étacrynique et le cisplatine (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Le furosémide intensifie l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, on aura soin de réduire la dose de ces derniers chez les patients hypertendus qui reçoivent APO-FUROSEMIDE pour traiter un œdème.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine et l'acide acétylsalicylique) peuvent atténuer l'effet de APO-FUROSEMIDE et peuvent causer une insuffisance rénale chez les patients présentant une hypovolémie préexistante.

Interactions médicament-médicament

Le choix des produits apparaissant dans la présente section est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur d'éventuelles interactions en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les produits établis comme étant contre-indiqués).

Interactions médicament-médicament établies ou prévisibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires
Anticonvulsivants			

Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	T	↓ de l'effet diurétique du furosémide	Comme le furosémide, les anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sont principalement éliminés par les tubes urinaires et peuvent aussi atténuer l'effet du furosémide.
Antidiabétiques			
Antidiabétiques	T	↓ de l'effet de l'antidiabétique	Les effets des antidiabétiques peuvent être réduits.
Antihypertenseurs			
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	EC	↓ de la tension artérielle et de la fonction rénale	Lorsque furosémide est employé en association avec des inhibiteurs de l'ECA, en particulier, une hypotension marquée évoluant parfois vers un état de choc peut s'observer. L'administration concomitante de furosémide et d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë. On doit envisager d'interrompre l'administration de furosémide temporairement ou du moins de réduire la dose de furosémide durant 3 jours avant de commencer un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou d'augmenter la dose de ce médicament.
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	EC	↓ de la tension artérielle et de la fonction rénale	Lorsque furosémide est employé en association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, en particulier, une hypotension marquée évoluant parfois vers un état de choc peut s'observer. L'administration concomitante de furosémide et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë. On doit envisager d'interrompre l'administration de furosémide temporairement ou du moins de réduire la dose de furosémide durant 3 jours avant de commencer un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'augmenter la dose de ce médicament.
Céphalosporines			
Céphalosporines	T	↓ de la fonction rénale	Une détérioration de la fonction rénale peut survenir chez les patients qui reçoivent du furosémide en concomitance avec des doses élevées de certaines céphalosporines.
Hydrate de chloral			
Hydrate de chloral	E	—	Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide dans les 24 heures suivant la prise d'hydrate de chloral peut provoquer des bouffées vasomotrices, de l'hyperhidrose, de l'agitation, des nausées, une élévation de la tension artérielle et de la tachycardie. L'emploi simultané du furosémide et de l'hydrate de chloral n'est donc pas recommandé.
Chlorothiazides			
Chlorothiazides	T	-----	On a signalé que l'usage concomitant de furosemide et de composés de type chlorothiazide permettait de réduire l'hypercalciurie et de dissoudre certains calculs.
Cisplatine			
Cisplatine	T	↑ de la néphrotoxicité	Il peut survenir une augmentation de la néphrotoxicité du cisplatine si le furosémide n'est pas administré à de faibles

		↑ de l'ototoxicité	doses et que l'équilibre hydroélectrolytique n'est pas adéquat lorsque le diurétique est utilisé pour déclencher une diurèse osmotique pendant un traitement par le cisplatine. On observe également un risque d'ototoxicité lors de l'administration simultanée du cisplatine et du furosémide.
Cyclosporine			
Cyclosporine	EC	----	L'emploi concomitant de la cyclosporine A et du furosémide est associé à un risque accru de goutte articulaire, une complication de l'hyperuricémie attribuable au furosémide, et d'une diminution de l'excrétion rénale des urates liée à la cyclosporine.
Glucosides digitaliques			
Glucosides digitaliques	T	↓ du taux plasmatique de potassium	Dans certains cas, la présence d'un déséquilibre électrolytique (notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peut accroître la toxicité d'autres médicaments, tels que les préparations digitaliques et les agents provoquant un allongement de l'intervalle QT. On doit porter une attention particulière à la kaliémie des patients recevant des glucosides digitaliques. L'administration de suppléments de potassium, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par furosémide pourrait se révéler nécessaire (voir la section <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Lithium			
Lithium	T	↑ de la concentration plasmatique de lithium	La clairance rénale du lithium est diminuée chez les patients recevant furosémide et il peut s'ensuivre des effets cardiotoxiques et neurotoxiques attribuables au lithium. Par conséquent, il est recommandé d'assurer une surveillance étroite de la concentration plasmatique de lithium chez les patients qui reçoivent cette association médicamenteuse.
Méthotrexate			
Méthotrexate	T	↓ de l'effet diurétique du furosémide	Comme le furosémide, le méthotrexate est principalement éliminé par les tubes urinaires et peut aussi atténuer l'effet du furosémide.
Agents néphrotoxiques			
Agents néphrotoxiques	T	↑ de la néphrotoxicité	Les effets néphrotoxiques de ces agents peuvent être accrus.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)			
Indométhacine	EC	↓ de l'effet diurétique du furosémide	Des études cliniques ont révélé que l'administration d'indométhacine peut réduire l'activité antihypertensive et natriurétique de furosémide chez certains patients. Cet effet résulterait de l'action inhibitrice de l'indométhacine sur la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, l'ajout d'indométhacine au traitement par furosémide, ou l'inverse, impose une surveillance étroite du malade afin de s'assurer que l'on obtient bien de furosémide l'effet désiré. Il ne faut pas oublier, lorsque l'on évalue l'activité rénine plasmatique chez l'hypertendu, que l'indométhacine inhibe l'effet stimulant de furosémide sur cette activité.
Corticostéroïdes susceptibles d'entraîner une déplétion potassique			

Corticostéroïdes susceptibles d'entraîner une déplétion potassique	T	↓ du taux plasmatique de potassium	Dans certains cas, la présence d'un déséquilibre électrolytique (notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) peut accroître la toxicité d'autres médicaments, tels que les préparations digitaliques et les agents provoquant un allongement de l'intervalle QT. On doit porter une attention particulière à la kaliémie des patients recevant des corticostéroïdes susceptibles d'entraîner une déplétion potassique. L'administration de suppléments de potassium, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par furosémide pourrait se révéler nécessaire (voir la section <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Probénécide			
Probénécide	T	↓ de l'effet diurétique du furosémide	Comme le furosémide, le probénécide est principalement éliminé par les tubes urinifères et peut aussi atténuer l'effet du furosémide.
Produits de contraste radiologique			
Produits de contraste radiologique	EC	↑ de l'incidence des néphropathies engendrées par les produits de contraste	Chez les patients exposés à un risque élevé de néphropathie provoquée par les produits de contraste et ayant été traités par le furosémide, on a noté une incidence accrue de détérioration de la fonction rénale après l'injection du produit de contraste comparativement aux données obtenues chez d'autres patients exposés à un risque élevé, mais ayant uniquement reçu une hydratation intraveineuse avant l'injection du produit de contraste.
Rispéridone			
Rispéridone	EC	----	Il faut faire preuve de prudence et évaluer les risques et les bienfaits de l'association de rispéridone et de furosémide ou d'un traitement associant la rispéridone et d'autres puissants diurétiques avant de décider de les administrer. Consulter la section <i>PRÉCAUTIONS</i> au sujet de la mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence et traités en concomitance par la rispéridone.
Salicylés			
Salicylés	T	↑ de la toxicité des salicylés	L'administration simultanée de furosémide et de doses élevées de salicylés peut provoquer une toxicité aux salicylés à des doses inférieures parce que ces 2 substances entrent en concurrence pour les sites excrétoires du rein.
Sucralfate			
Sucralfate	T	↓ de l'absorption du furosémide	L'administration concomitante de furosémide et de sucralfate doit être évitée, car ce dernier diminue l'absorption intestinale du furosémide et en affaiblit donc l'effet.
Théophylline			

Théophylline	T	↑ de l'effet de la théophylline	Les effets de la théophylline peuvent être accrus.
--------------	---	---------------------------------	--

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; T = risque théorique

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit surveiller de près tout changement de la tension artérielle lorsqu'on utilise APO-FUROSEMIDE de pair avec d'autres antihypertenseurs, surtout lors du traitement initial. La posologie de l'autre médicament doit être réduite d'au moins la moitié lorsque APO-FUROSEMIDE est ajouté au schéma thérapeutique, afin de prévenir toute chute soudaine de la tension. À mesure que la tension artérielle diminue sous l'effet de APO-FUROSEMIDE, une diminution additionnelle de la dose de l'autre antihypertenseur, ou même l'interruption de son administration, pourrait se révéler nécessaire.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (voie orale) Œdème

La dose initiale habituelle de APO-FUROSEMIDE est de 40 à 80 mg. Il s'ensuit habituellement une diurèse rapide et la dose initiale peut alors être maintenue ou même réduite. Si une diurèse satisfaisante ne s'est pas produite dans les 6 heures, il faut augmenter les doses suivantes de 20 à 40 mg à la fois, si nécessaire. Dose quotidienne maximale : 200 mg. Une fois déterminée, la dose unitaire efficace peut être administrée de 1 à 3 fois par jour.

On peut obtenir de façon plus efficace et plus sûre la mobilisation de l'œdème en utilisant une posologie intermittente reposant sur l'administration de APO-FUROSEMIDE pendant 2 à 4 jours consécutifs chaque semaine. Chez les patients qui reçoivent des doses supérieures à 120 mg par jour, des examens cliniques et des analyses de laboratoire sont particulièrement recommandés.

Hypertension

La posologie recommandée est de 20 à 40 mg, 2 fois par jour. Il importe d'adapter la posologie à chaque patient. De plus, on recommande d'ajouter d'autres antihypertenseurs au schéma thérapeutique plutôt que d'augmenter la dose de APO-FUROSEMIDE si la dose de 40 mg de furosémide 2 fois par jour ne permet pas d'obtenir une réponse satisfaisante.

Pédiatrie (voie orale)

Le traitement par APO-FUROSEMIDE ne devrait être amorcé qu'en milieu hospitalier, chez des patients sous étroite surveillance et choisis avec soin, en portant une attention particulière aux concentrations sériques d'électrolytes.

La dose initiale administrée par voie orale devrait se situer entre 0,5 et 1,0 mg/kg de poids corporel.

La dose quotidienne totale (en doses fractionnées administrées à des intervalles de 6 à 12 heures) ne devrait pas dépasser 2 mg/kg par voie orale. Chez le nouveau-né et le prématuré, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 1 mg/kg de poids corporel.

Un schéma posologique intermittent devrait être adopté le plus tôt possible, et reposer sur la dose efficace minimale administrée à des intervalles les plus longs possibles. Une attention particulière devra être portée à la kaliémie lorsque APO-FUROSEMIDE est utilisé chez les nourrissons et les enfants.

SURDOSAGE

Symptômes

Déshydratation, déplétion électrolytique et hypotension peuvent être causées par un surdosage ou une ingestion accidentelle. Chez les patients atteints de cirrhose, le surdosage peut entraîner un coma hépatique.

En présence d'un surdosage aigu ou chronique, le tableau clinique dépend essentiellement de la gravité et des conséquences de la perte hydroélectrolytique, notamment caractérisées par une hypovolémie, une déshydratation, une hémococoncentration et des arythmies cardiaques (y compris un bloc auriculoventriculaire et une fibrillation ventriculaire). Les symptômes associés à ces dérèglements comprennent une hypotension grave (évoluant vers le choc), une insuffisance rénale aiguë, une thrombose, des états délirants, une paralysie flasque, une apathie et de la confusion.

Traitement

On doit cesser l'administration du médicament et prendre les mesures correctives appropriées : il faut notamment assurer la rééquilibration hydroélectrolytique et mesurer fréquemment les

concentrations sériques d'électrolytes, la teneur en CO₂ du sang et la tension artérielle. Il faut également assurer une vidange suffisante chez les patients souffrant d'une obstruction vésicale (comme dans les cas d'hypertrophie de la prostate).

On ne connaît pas d'antidote spécifique du furosémide. Si l'ingestion vient tout juste de se produire, on peut tenter de freiner l'absorption générale de l'ingrédient actif par le recours à des mesures telles que le lavage gastrique ou à d'autres moyens visant à réduire l'absorption (p. ex., emploi de charbon activé).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Des expériences réalisées chez les animaux et faisant appel à la méthode de la diurèse interrompue et à des microponctions ont démontré que furosémide inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, ainsi que des tubes proximal et distal. L'action de furosémide au niveau du tube distal n'est aucunement liée à l'inhibition de l'anhydrase carbonique ou de l'aldostérone.

furosémide peut produire une diurèse chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres diurétiques.

Pharmacodynamique

L'administration d'une perfusion continue de furosémide est plus efficace que l'injection de bolus répétés. Qui plus est, on n'observe aucune augmentation significative de l'effet du médicament au-delà d'une certaine dose administrée en bolus.

La réduction de l'élimination par les tubes urinifères et la liaison du furosémide à l'albumine dans la lumière intratubulaire contribuent à réduire l'effet du médicament.

Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'humain, furosémide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. L'effet diurétique du furosémide survient moins de 1 heure après son administration par voie orale et son effet maximal s'exerce entre la première et la deuxième heure. La durée d'action du furosémide est de 4 à 6 heures, mais peut se prolonger jusqu'à 8 heures. Après administration par voie

intraveineuse, une diurèse s'ensuit dans les 30 minutes et la durée d'action du médicament est d'environ 2 heures.

Métabolisme

Une fraction de la dose est métabolisée par bris moléculaire de la chaîne latérale.

Excrétion

L'excrétion urinaire du furosémide s'accomplit par filtration glomérulaire et par sécrétion au niveau du tube proximal; ceci compte pour environ 2/3 de la dose ingérée. Le reste est excrété dans les fèces.

La cinétique d'élimination du furosémide est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 1 – Résumé de la cinétique d'élimination du furosémide

Sujets	Voie d'administration	Dose (mg)	Vitesse d'administration	Excrétion biliaire	Concentration sérique maximale	t _{1/2} (h)
Sains	Orale	40	—	10-15 %	< 1 µg/mL	4,0
Sains	Intraveineuse	40	Bolus	10-15 %	2,5 µg/mL	4,5
Insuffisants rénaux	Intraveineuse	1000	25 mg/min	60 %	53 µg/mL	13,5
Insuffisants rénaux	Intraveineuse	1000	4 mg/min	—	29 µg/mL	—

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'élimination du furosémide peut être retardée, selon la maturité des reins de l'enfant. On observe également un ralentissement de la biotransformation du médicament si la capacité de glucoronisation du nourrisson est altérée.

La demi-vie terminale du médicament est de moins de 12 heures chez les enfants dont l'âge postconceptionnel est supérieur à 33 semaines.

Chez les nourrissons de 2 mois ou plus, la phase d'élimination terminale est équivalente à celle qu'on observe chez l'adulte.

Gériatrie : Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, on note un ralentissement de l'élimination du furosémide chez les patients âgés.

Sexe : Aucune donnée n'est disponible.

Race : Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique : La demi-vie d'élimination du furosémide est de 30 à 90 % plus longue chez les insuffisants hépatiques, ce phénomène étant principalement attribuable à une augmentation du volume de distribution du médicament chez ces patients. La présence d'une insuffisance hépatique se traduit également par une forte variation de l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques observés.

Insuffisance rénale : On note un ralentissement de l'élimination du furosémide et un allongement de la demi-vie du médicament chez les insuffisants rénaux, la demi-vie terminale pouvant aller jusqu'à 24 heures en présence d'une atteinte grave.

En présence d'un syndrome néphrotique, la baisse du taux de protéines plasmatiques contribue à élever la concentration libre du furosémide. Par ailleurs, les patients atteints bénéficient d'une efficacité moindre du médicament en raison de la liaison de ce dernier à l'albumine dans la lumière intratubulaire et d'une élimination réduite par les tubes urinifères.

Le furosémide est une substance peu dialysable chez les patients devant subir une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, y compris la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés dosés à 20 mg

APO-FUROSEMIDE à 20 mg : Chaque comprimé blanc, rond et plat, portant l'inscription « APO » sur « 20 » d'un côté, contient du furosémide à 20 mg. Offert en bouteilles de 100 et de 1 000 comprimés. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-FUROSEMIDE à 40 mg : Chaque comprimé jaune, rond et plat, portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 40 » d'un côté, contient du furosémide à 40 mg. Offert en bouteilles de 100 et de 1 000 comprimés. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 %, laque d'aluminium jaune soleil à 40 %, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-FUROSEMIDE à 80 mg : Chaque comprimé jaune, en forme de capsule et plat, portant une rainure partielle et l'inscription « APO » sur « 80 » d'un côté, contient du furosémide à 80 mg. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 %, laque d'aluminium jaune soleil à 40 %, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

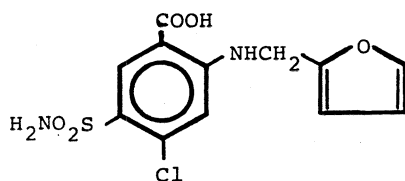
Nom propre : furosémide

Nom chimique : acide 4-chloro-*N*-furfuryl-5-sulfamoylanthranilique

Formule moléculaire : $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Masse moléculaire : 330,75 g / mol

Formule développée :



Description : Le furosémide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre sans odeur et presque sans saveur. Il est soluble dans l'alcool et l'éther et pratiquement insoluble dans l'eau et le chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée n'est disponible.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Furosemide (furosémide) n'exerce aucun effet pharmacologique significatif autre que sur la fonction rénale.

Pharmacologie au niveau du rein

Le furosémide a fait preuve de propriétés diurétiques chez le chien. Ainsi, des doses de 0,125 mg/kg administrées par voie intraveineuse et de 0,5 mg/kg administrées par voie orale ont provoqué une diurèse et une excrétion sodée.

Cette diurèse et cette excrétion sodée ont atteint leur point maximal à la suite de l'administration de doses de 12,5 mg/kg par voie orale et de 25 mg/kg par voie intraveineuse. Une augmentation de l'excrétion de potassium n'est devenue évidente qu'à la suite de l'administration de doses supérieures à 1 mg/kg. Le furosémide agit rapidement après son administration par voie orale ou intraveineuse et sa durée d'action est d'environ 2 et 4 heures, respectivement.

Le furosémide, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, produit une diurèse immédiate et, lorsqu'il est injecté dans une artère rénale, se montre efficace unilatéralement. Son action s'exerce donc directement au niveau du rein. La diurèse est rapide et relativement de courte durée. Au maximum de la diurèse, l'excrétion sodée peut atteindre de 30 à 40 % du sodium filtré par le glomérule et s'accompagner de kaliurèse, les chlorures étant les anions dominants. Le furosémide stimule l'excrétion de potassium en augmentant la quantité de potassium délivrée au niveau du tube distal. L'état de l'équilibre acidobasique est sans influence sur l'activité diurétique du furosémide. Ce dernier produit une chlorurèse en présence d'acidose ou d'alcalose, sans augmentation de la sécrétion en bicarbonates urinaires. Le furosémide n'exerce aucune activité inhibitrice sur l'anhydrase carbonique.

En modifiant la clairance de l'eau libre, le furosémide inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle. Toutefois, l'action du diurétique s'exerce aussi au niveau du tube contourné proximal, comme les microponctions ont permis de le démontrer. L'inhibition partielle de la réabsorption du sodium au niveau distal est également possible. Le furosémide diminue aussi l'excrétion urinaire d'acide urique et un traitement prolongé peut entraîner une hyperuricémie. Étant donné que l'urate se retrouve au niveau du tube proximal, l'effet du diurétique sur l'excrétion d'acide urique laisse suggérer l'existence d'un site d'action situé au niveau du tube proximal.

L'administration de furosémide peut provoquer une alcalose métabolique extracellulaire attribuable surtout à une perte disproportionnée en chlorures, mais aussi à une déplétion potassique.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du furosémide a été étudiée chez 4 espèces animales :

Tableau 2 – **TOXICITÉ AIGUË (LD₅₀) DU FUROSÉMIDE**
(Dose approximative en mg/kg)

ESPÈCES	VOIE ORALE	VOIE INTRAVEINEUSE
Souris	1000	300
Rat adulte	4600	700
Rat nouveau-né	400	-
Lapin	700	400
Chien	2000	Plus de 400

La toxicité aiguë se caractérise par des signes de collapsus vasomoteur, parfois accompagné de légères convulsions. Les survivants ont souvent montré des signes de déshydratation et de déplétion électrolytique. Chez le rat nouveau-né, l'administration intragastrique du médicament a causé de l'hyperactivité et de l'anorexie.

Les études de toxicité chronique avec le furosémide ont été réalisées chez le rat, le chien et le singe.

1. **Rat** : Une étude d'une durée de 1 an a été réalisée sur cent rats albinos et portait sur l'administration, par voie orale, de doses de 0, de 50, de 100, de 200 et de 400 mg/kg/jour de furosémide. Soixante-seize rats ont survécu pendant 1 an. Dix rats recevant les 2 doses les plus élevées sont morts dans les 10 jours ayant suivi le début du traitement. L'examen histologique de ces animaux a révélé une basophilie frappante au niveau des fibres du myocarde, avec infiltration et foyers nécrotiques pouvant suggérer un déséquilibre électrolytique grave.

Au niveau du rein, le changement pathologique observé le plus souvent a été une dégénérescence de l'épithélium tubulaire se manifestant par un gonflement des cellules accompagné d'une augmentation de la densité du cytoplasme. On a observé, à l'occasion, une nécrose focale de l'épithélium et une diminution du volume cellulaire, ainsi que l'accumulation d'une certaine quantité de matière calcifiée. On a considéré que ces modifications étaient compatibles avec une néphropathie due à une carence en potassium.

2. **Chien** : Lors d'une étude d'une durée de 6 mois, 18 des 20 chiens de race beagle ont survécu à l'administration, par voie orale, de doses quotidiennes de 0, de 10, de 30, de 100 et de 350 mg/kg. Les modifications pathologiques les plus fréquentes étaient des lésions rénales qui prenaient la forme de calcifications et de tissu cicatriciel au niveau du parenchyme, modifications observées chez des animaux ayant reçu des doses supérieures à 10 mg/kg. La capsule rénale au-dessus de ces lésions était quelquefois striée de vaisseaux lymphatiques très fortement élargis avec épaissement de la paroi.
3. **Singe rhésus** : Lors d'une étude d'une durée de 12 mois, l'administration, par voie orale, de doses quotidiennes de 27 et de 60 mg/kg de furosémide a provoqué des modifications pathologiques consistant en une dilatation du tube contourné avec dépôts de cylindres chez 3 des 20 animaux ayant reçu la dose de 27 mg/kg et chez 6 des 9 animaux ayant reçu la dose de 60 mg/kg. Ces lésions ont été considérées comme étant liées à l'administration du médicament.

Études de reproduction et de tératologie

Des études de reproduction et de tératologie ont été réalisées chez la souris, le rat, le lapin, le chat, le chien et le singe. Sauf chez la souris et le lapin, aucune anomalie attribuable au furosémide n'a été décelée. Le furosémide a entraîné la mort de la mère et des avortements chez des lapines ayant reçu une dose quotidienne de 50 mg/kg (environ 3 fois la dose maximale quotidienne de 1000 mg par voie orale recommandée chez l'humain) entre les 12^e et 17^e jours de la gestation, ces 2 phénomènes étant demeurés inexplicables. Dans une autre étude effectuée chez le lapin, une dose de 25 mg/kg a aussi provoqué la mort de lapines et des avortements. Dans une troisième étude chez le lapin, aucune lapine gestante n'a survécu à une dose de 100 mg/kg. Les données recueillies dans le cadre de ces 3 études suggèrent l'existence d'une mortalité fœtale pouvant précéder la mort de la mère.

Les résultats d'une étude réalisée chez la souris, ainsi que les résultats de l'une des 3 études effectuées chez le lapin, ont fait ressortir une incidence accrue de distension du bassin et, dans certains cas, des uretères, chez les fœtus dont la mère avait reçu du furosémide en comparaison avec ceux dont la mère faisait partie d'un groupe témoin.