ANSM - Mis à jour le : 19/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Furosémide ..... 20,00 mg

Pour un comprimé de 80,00 mg.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.

- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.

- Hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique, en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Posologie

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

Adulte

Hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal chronique :

En association aux autres traitements anti-hypertenseurs (notamment les antagonistes du système rénine-angiotensine), les doses usuelles recommandées sont de 20 mg/jour à 120 mg/jour en une ou plusieurs prises par jour.

Œdèmes modérés d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :

1 à 2 comprimés à 20 mg de furosémide par jour.

Enfant

Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :

La posologie quotidienne est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel, répartie en 1 à 2 prises.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé en cas d' :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Encéphalopathie hépatique.
- Obstruction sur les voies urinaires.
- Hypovolémie ou déshydratation.
- Hypokaliémie sévère (voir rubrique 4.8).
- Hyponatrémie sévère.
- Hépatite en évolution et insuffisance hépatocellulaire sévère chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) en raison du risque d'accumulation du furosémide dont l'élimination se fait alors principalement par voie biliaire.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse ainsi qu'en association avec le lithium (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Avec le lithium, l'association est déconseillée (voir rubrique 4.5).

La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (voir rubrique 4.9).

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

La prise de furosémide en cas d'obstruction partielle des voies urinaires peut exposer les patients à une rétention urinaire. Une surveillance étroite de la diurèse devra donc être instaurée, particulièrement en début de traitement par le furosémide.

Le furosémide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec le furosémide (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réactions de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Le traitement par le furosémide nécessite une surveillance particulière et une adaptation de la posologie pour les patients présentant un(e) :

- Hypotension, notamment chez les patients à risque d'ischémie cérébrale, coronarienne ou autres insuffisances circulatoires,
- Syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une atteinte hépatique sévère),
- Hypoprotéinémie, notamment en cas de syndrome néphrotique : possible diminution des effets du furosémide et potentialisation des effets indésirables, en particulier de l'ototoxicité.

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.

Equilibre hydroélectrolytique :

- Natrémie :

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

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

- Kaliémie :

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risques représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

- Glycémie :

L'effet hyperglycémiant est modeste. Le contrôle de la glycémie sera renforcé chez le diabétique et le pré-diabétique.

- Uricémie :

La déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il

conviendra d'être prudent chez le goutteux.

- Créatininémie :

Le contrôle régulier de la créatininémie est généralement recommandé durant le traitement par le furosémide.

Surveillance étroite des patients présentant des risques de troubles hydroélectrolytiques importants (vomissements, diarrhées, hypersudation,). Une déshydratation, une hypovolémie ou un déséquilibre acido-basique nécessitent un traitement correctif et peuvent conduire à interrompre temporairement le traitement.

Utilisation concomitante avec la rispéridone :

Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans).

L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé.

Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport bénéfice/risque de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.

Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments (voir rubrique 4.3).

L’exacerbation ou l’activation d’un lupus érythémateux disséminé est possible.

Sportifs :

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

Nouveau-nés et les prématurés :

Chez les nouveau-nés et les prématurés, l’utilisation prolongée du furosémide à forte posologie comportant un risque de néphrocalcinose et/ou lithiase intra-rénale, il est conseillé d’effectuer une surveillance échographique rénale.

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

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le

risque d'hyponatrémie.

Médicaments ototoxiques

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.

Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que la vancomycine et la teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

Associations déconseillées

+ Lithium

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

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Aliskirène

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.

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Diurétiques, épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu reconsidérer le traitement.

+ Aminosides

Augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique).

Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation et des fonctions rénales et cochléo-vestibulaires et éventuellement des concentrations plasmatiques de l'aminoside.

+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de furosémide.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion sodée, il faut :

- Soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement.

- Soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

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

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

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol, pipampérone), autres neuroleptiques (pimozide, sertindole, flupentixol, zuclopenthixole), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, spiramycine IV, érythromycine IV, mizolastine, lévofloxacine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacine, méquitazine, méthadone, prucalopride, torémifène, arsénieux, citalopram, escitalopram.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Metformine

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

+ Produits de contraste iodés

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

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

+ Neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Alpha-bloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine, **tamsulosine**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Organoplatines

Risque d'addition des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Il convient de surveiller étroitement la croissance fœtale.

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

Allaitement

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Le risque d’effets indésirables sur le nouveau-né ne peut être exclu. D’autre part, les diurétiques de l’anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d’une dose unique de 40 mg.

En conséquence, il est préférable de ne pas allaiter en cas de traitement par furosémide.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont issues des données de la littérature se référant à des études cliniques où le furosémide a été utilisé chez un total de 1387 patients, toutes doses et indications confondues.

Quand la catégorie de fréquence pour un même effet indésirable diffère, la catégorie de fréquence la plus élevée a été choisie.

Quand cela est possible, la fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (?10%), fréquent (?1 à 10%), peu fréquent (?0,1 à 1%), rare (?0,01 à 0,1%), très rare (0,01%), indéterminé (qui ne peut être déterminé d'après les données disponibles).

Système organe classe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Troubles auditifs, Surdité *(pouvant être irréversible)	Acouphènes		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Réactions cutanées d'origine allergique ou non, prurit, urticaire, réactions parfois bulleuses, pemphigoïde bulleuse/ pemphigoïde de Lever, purpura, photosensibilisation, érythème polymorphe			Syndrome de Stevens-Johns syndrome de L pustulose exanthématiqu aiguë généralis (PEAG), syndr d'hypersensibi médicamenteu avec manifesta systémiques (s drome de DRE réactionslichén
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Rhabdomyolys
Affection du rein et des voies urinaires		Diurèse*		Néphropathie interstitielle		Rétention d'uri néphrocalcinos lithiases intrarénales*
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques et/ou anaphylactoïdes		Exacerbation c activation d'un érythémateux disséminé
Affections du système nerveux		Encéphalopathie hépatique*		Paresthésie		Vertiges, évan sements et per de conscience céphalées
Affections gastro-intestinales			Nausée	Vomissement, diarrhée	Pancréatite aiguë	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Hémoconcentration*	Thrombocytopénie	Neutropénie, hyperéosinophilie	Agranulocytose, aplasie médullaire	

Système organe classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires					Atteinte hépatique cholestatique, augmentation des transaminases	
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique*			Vascularite		Thrombose*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perturbation hydroélectrolytique*, déshydratation*, hypovolémie*, augmentation de la créatininémie*, augmentation des triglycérides*	Hyponatrémie*, hypokaliémie*, augmentation du cholestérol*, augmentation de l'uricémie*, goutte*	Diminution de la tolérance glucidique*			Augmentation l'urée sanguine alcalose métabolique*, Syndrome Pse Bartter*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fièvre		

* Les effets indésirables avec un astérisque font l'objet d'une description particulière, voir ci-dessous.

Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte notamment par voie intraveineuse. Peu fréquemment des diminutions de la tolérance glucidique ont été rapportées.

En cas de diabète, il peut être observé une perte de contrôle de la glycémie.

De très fréquentes perturbations hydroélectrolytiques (en particulier fréquentes hypokaliémie et/ou hyponatrémie), déshydratations, hypovolémies accompagnées très fréquemment d'hypotension orthostatique et d'une alcalose métabolique (fréquence indéterminée) peuvent être observées en relation avec l'activité du produit, justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.

L'hypovolémie et la déshydratation, peuvent entraîner, particulièrement chez le sujet âgé, une hémoconcentration fréquente avec un risque de thrombose (fréquence indéterminée).

Ces perturbations hydroélectrolytiques sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict, par certaines pathologies (exemple : cirrhose, insuffisance cardiaque), par l'association à d'autres médicaments (voir rubrique 4.5), par des troubles digestifs et nutritionnels pouvant en particulier aggraver une hypokaliémie.

Les hypokaliémies peuvent être associées ou non à une alcalose métabolique. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (voir rubrique 4.4). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.

Un syndrome Pseudo-Bartter (qui inclut hypokaliémie, hypochlorémie, alcalose et hyperaldostéronisme) peut survenir dans un contexte de mésusage et/ou d'utilisation à long terme du produit (fréquence indéterminée).

L'augmentation fréquente de la diurèse peut provoquer ou aggraver une rétention d'urine (fréquence indéterminée) chez les patients présentant une obstruction et/ou une compression des voies urinaires.

Le traitement par furosémide peut entraîner, de façon transitoire, une augmentation très fréquente de la créatininémie et de l'urée sanguine (fréquence indéterminée), mais également une augmentation fréquente du cholestérol et très fréquente des triglycérides dans le sang. Fréquemment une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et favoriser un accès de goutte.

Des cas de néphrocalcinose et/ou de lithiases intra-rénales (fréquence indéterminée) associées à une hypercalciurie ont été observés chez de très grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue fréquente d'encéphalopathie hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des troubles auditifs peu fréquents, et de rares cas d'acouphènes, généralement transitoires, peuvent apparaître, particulièrement chez le sujet insuffisant rénal, hypoprotéinémique (syndrome néphrotique) (voir rubrique 4.4).

Des cas de surdité, parfois irréversibles, ont été rapportés peu fréquemment après administration orale ou intraveineuse du produit. La survenue peu fréquente d'atteinte de l'audition a été signalée lors de l'administration conjointe d'antibiotiques du groupe des aminosides.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte d'hypokaliémie sévère.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DIURETIQUE DE L'ANSE, code ATC : C03CA01.

Action salidiurétique

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution.

Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances). L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Action antihypertensive et autres actions

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

La biodisponibilité du furosémide en solution orale est de 65 % environ et donc équivalente à celle du furosémide en comprimé.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 % (aux concentrations plasmatiques obtenues en thérapeutique). La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique.

Le volume de distribution apparent est d'environ 0,150 l/kg.

Biotransformation

Une faible partie du furosémide résorbé est inactivée par glycuroconjugaison hépatique et sans doute rénale.

Élimination

La demi-vie d'élimination (t½ bêta) est d'environ 50 minutes. La clairance plasmatique se situe entre 2 et 3 ml/min/kg environ. Elle résulte d'une élimination urinaire et digestive (en partie biliaire). L'élimination urinaire, nettement prépondérante, est rapide et porte essentiellement sur du furosémide sous forme active.

Le furosémide passe la barrière fœto-placentaire.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

Variations chez le sujet âgé

L'excrétion urinaire du furosémide est diminuée proportionnellement à l'altération modérée mais progressive de la fonction tubulaire avec l'âge.

Variations chez l'insuffisant rénal

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

Variations chez le nouveau-né

La biodisponibilité par administration orale est diminuée.

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

- Chez le prématuré : la demi-vie plasmatique peut atteindre 20 h en raison d'une réduction de l'excrétion urinaire du diurétique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, talc, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 40, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 321 032 4 9 : 40 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 321 033 0 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 321 555 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 372 376 2 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).

- 34009 556 653 9 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium).

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

{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II