



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament

Furosémide Injection BP10mg/mL (20 mg/2mL)

2. Composition Qualitative et Quantitative Chaque ml contient :

Furosémide	BP	10mg
Hydroxyde de sodium	BP	q.s.
Chlorure de sodium	BP	q.s.
Eau pour préparations injectables	BP	q.s.

Remplissage : Ampoule de 2 ml

Taille du lot : 120LITRES/57143Ampoules

S.No.	Ingrédients	Dosage (mg/ml)	Fonction	Qté standard /Lot	O.A.	Qté (mg/Amp)	Qté avec O.A.
Actif							
1.	Furosémide BP	10,00	Diurétique De L'Anse	120,0 Kg	—	20,00 mg	120,0 Kg
Inactif							
1.	Hydroxyde de sodium PB	—	Agent tampon	0,360 Kg	—	6,00 mg	0,360 Kg
2.	Chlorure de sodium PB	—	Agent de tonification	0,168 Kg	—	2,80 mg	0,168 Kg
3.	Eau pour préparations injectables BP	—	Solvant	q.s.	—	q.s.	q.s.

* La quantité calculée est basée sur le volume de remplissage cible de 2,1 ml.

La quantité standard est basée sur une analyse à 100 % & 0 % LOD/teneur en eau..



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Abréviations:

USP : United States Pharmacopeia.
PB : Pharmacopée britannique.
O.A. : Surcharges
Qté standard : Quantité standard

Calcul de lot pour le Furosémide BP :

Taille du lot : 120 Litres (120000ml)

Remplissage : Ampoule de 2ml

Chaque ml contient :

Furosémide BP 10mg
Hydroxyde de sodium BP q.s.
Chlorure de Sodiun BP q.s.
Eau pour injection BP q.s.

Quantité réelle requise : $\frac{\text{LabelClaim} \times 100 \times 100 \times \text{BatchSize} \times \text{Factor}}{\text{Assay} \times (100 - \text{LOD}) \times 100}$

: $\frac{10 \times 100 \times 100 \times 120000}{100 \times 100}$

: **1200000mg (1200g)**

: **1,200Kg Furosémide BP**



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

3. Forme pharmaceutique

Solution Injectable (IM-IV) « Solution limpide incolore ou presque incolore remplie dans une ampoule à anneau blanc de 2ml en verre ambré sur le rétrécissement »

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Lorsqu'une diurèse rapide est nécessaire... A utiliser en cas d'urgence ou lorsque le traitement oral est exclu. Les indications comprennent

- Œdèmes provoqués par des maladies cardio-vasculaires
- Œdèmes provoqués par les néphropathies (en cas de syndrome néphrotique, le traitement de la maladie sous-jacente est essentiel)
- Œdème pulmonaire (par exemple en cas d'insuffisance cardiaque aiguë)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Généralités :

L'administration parentérale de furosémide est indiquée dans les cas où l'administration orale n'est pas réalisable ou n'est pas efficace (par exemple en cas de réduction de l'absorption intestinale) ou lorsqu'un effet rapide est nécessaire. Afin d'obtenir une efficacité optimale et de supprimer la contre-régulation, une perfusion continue de furosémide est généralement préférable à des injections répétées.

Lorsqu'une perfusion continue de furosémide n'est pas réalisable pour un traitement de suivi après une ou plusieurs doses aiguës en bolus, un schéma de suivi à faibles doses administrées à de courts intervalles (environ 4 heures) est préférable à un schéma de suivi à plus fortes doses en bolus à des intervalles plus longs.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Le furosémide intraveineux doit être injecté ou perfusé lentement ; un débit de 4 mg par minute ne doit pas être dépassé et ne doit jamais être administré en association avec d'autres médicaments dans la même seringue.

Généralement, le furosémide doit être administré par voie intraveineuse. L'administration intramusculaire doit être limitée aux cas exceptionnels où aucune administration orale ou intraveineuse n'est possible. Il convient de noter que l'injection intramusculaire n'est pas adaptée au traitement de maladies aiguës telles que l'œdème pulmonaire.

Si des doses plus importantes sont nécessaires, elles doivent être administrées par paliers de 20 mg et pas plus souvent que toutes les deux heures.

Chez les adultes, la dose journalière maximale recommandée pour l'administration de furosémide est de 1 500 mg. La perte de poids induite par une augmentation de la diurèse ne doit pas dépasser 1 kg/jour.

Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) :

L'administration intraveineuse de furosémide aux enfants et adolescents de moins de 15 ans est uniquement recommandé dans des cas exceptionnels.

Le dosage sera adapté au poids corporel, et la posologie recommandée varie de 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel par jour jusqu'à une dose quotidienne totale maximale de 20 mg.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (créatinine sérique > 5 mg/dl) il est recommandé de ne pas dépasser un débit de perfusion de 2,5 mg de furosémide par minutes.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Sujets âgés :

La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour, augmentation progressive jusqu'à obtention de la réponse requise.

Recommandations pour les dosages spéciaux :

Pour les adultes, la dose est basée sur les conditions suivantes :

- Œdème associé à une insuffisance cardiaque congestive aiguë et chronique

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

- Œdème associé à une atteinte rénale

La dose initiale recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Cette dose peut être adaptée à la réponse si nécessaire. La dose quotidienne totale peut être administrée en une seule fois ou en plusieurs fois au cours de la journée.

Si cela ne conduit pas à une augmentation optimale de l'excrétion liquidienne, le furosémide doit

En l'absence d'affections nécessitant une dose réduite (voir ci-dessous), la dose initiale recommandée pour les adultes et les adolescents de plus de 15 ans est de 20 mg à 40 mg de furosémide (1 ou 2 ampoules) par voie intraveineuse (ou dans des cas exceptionnels par voie intramusculaire) ; la dose maximale varie en fonction de la réponse individuelle.

- Œdème associé à une maladie hépatique

Lorsqu'un traitement intraveineux est absolument nécessaire, la dose initiale doit être comprise entre 20 mg et 40 mg. Cette dose peut être adaptée à la réponse si nécessaire. La dose quotidienne totale peut être administrée en une seule fois ou en plusieurs fois.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Le furosémide peut être utilisé en association avec des antagonistes de l'aldostérone dans les cas où ces agents en monothérapie ne sont pas suffisants. Afin d'éviter des complications telles qu'une intolérance orthostatique ou des déséquilibres acido-basiques et électrolytiques ou une encéphalopathie hépatique, la dose doit être soigneusement ajustée afin d'obtenir une perte hydrique progressive. La dose peut entraîner chez l'adulte une perte de poids journalière d'environ 0,5 kg.

- Œdème pulmonaire (en cas d'insuffisance cardiaque aiguë)

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

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

Méthode d'administration

Le furosémide injectable 10mg/ml est administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au furosémide ou à l'un des excipients du furosémide 10 mg/ml Solution injectable PB.

- Patients souffrant d'anurie ou d'insuffisance rénale avec anurie ne répondant pas au furosémide.
- Insuffisance rénale consécutive à une intoxication par des agents néphrotoxiques ou hépatotoxiques
- Insuffisance rénale associée à un coma hépatique
- Patients présentant une hypokaliémie ou une hyponatrémie sévère
- Patients présentant une hypovolémie (avec ou sans hypotension) ou une déshydratation



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

- Patients en état pré-comateux et comateux associés à une encéphalopathie hépatique
- Les patients présentant une hypersensibilité aux sulfamides (par exemple, les sulfamides ou les antibiotiques du groupe des sulfamides) peuvent présenter une sensibilité croisée au furosémide
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Une surveillance attentive est nécessaire en cas de :

- Patients présentant une obstruction partielle de l'écoulement urinaire (par exemple hypertrophie prostatique, hydronéphrose, urétérosténose). Le débit urinaire doit être assuré.
- Patients souffrant d'hypotension ou présentant un risque accru de chute prononcée de la pression artérielle (patients avec sténose des artères coronaires ou des artères cérébrales).
- Patients présentant un diabète sucré manifeste ou latent ou une variation de la glycémie (une surveillance régulière de la glycémie est nécessaire).
- Patients souffrant de goutte et d'hyperuricémie (surveillance régulière du taux d'acide urique sérique est nécessaire).
- Patients atteints d'une maladie hépatique ou d'un syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une maladie hépatique grave)
- Hypoprotéïnémie (associée au syndrome néphrotique, l'effet du furosémide peut être réduit et son ototoxicité et son ototoxicité augmentée)
- Co-administration avec des sels de lithium (une surveillance des taux de lithium est nécessaire, voir rubrique 4.5)
- Porphyrisme aiguë (l'utilisation de diurétiques est considérée comme dangereuse en cas de porphyrie aiguë et il convient de faire preuve de prudence)
- Une diurèse trop vigoureuse peut provoquer une hypotension orthostatique ou des épisodes hypotensifs aigus.
- Lorsque cela est indiqué, des mesures doivent être prises pour corriger l'hypotension ou l'hypovolémie avant de commencer le traitement.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Une adaptation prudente de la dose est nécessaire :

- Variations électrolytiques (par exemple, hypokaliémie, hyponatrémie).
- Variations liquidiennes, déshydratation, réduction du volume sanguin avec collapsus circulatoire et Possibilité de thrombose et d'embolie, en particulier chez les personnes âgées, en cas d'utilisation excessive.
- Ototoxicité (en cas d'administration à une vitesse supérieure à 4 mg/ml - d'autres composés ototoxiques administrés concomitamment peuvent augmenter ce risque, voir section 4.5.
- Administration de doses élevées
- Administration en cas de maladie rénale progressive et sévère
- Administration avec du sorbitol. L'administration concomitante des deux substances pouvant entraîner une déshydratation accrue (le sorbitol peut entraîner une perte supplémentaire de liquide en provoquant une diarrhée).
- Administration en cas de lupus érythémateux
- Médicaments qui prolongent l'intervalle QT

Prématurés (développement possible de néphrocalcinose/lithiase rénale ; la fonction rénale doit être surveillée et une échographie rénale doit être réalisée). Chez les prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire, le traitement diurétique par le furosémide pendant les premières semaines de vie peut augmenter le risque de persistance du canal artériel Botalli.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un déficit en électrolytes.

Une surveillance régulière du sodium, du potassium et de la créatinine sériques est généralement recommandée pendant le traitement par le furosémide ; une surveillance particulièrement étroite est nécessaire chez les patients présentant un risque élevé de développer des déséquilibres électrolytiques ou en cas de perte supplémentaire importante de liquide. (par exemple, en raison de vomissements ou de diarrhée).



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

L'hypovolémie ou la déshydratation, ainsi que tout trouble électrolytique et acido-basique important doivent être corrigés. Ceci peut nécessiter l'arrêt temporaire de furosémide.

Chez les patients présentant un risque élevé de néphropathie due au produit de contraste radioactif, il n'est pas recommandé d'utiliser le furosémide pour la diurèse dans le cadre des mesures préventives contre la néphropathie induite par le produit de contraste radioactif.

Photosensibilité : Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés. Si une réaction de photosensibilité se produit pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une réadministration est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Athlètes :

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif qui peut donner une réaction positive dans les tests de dopage.

Ce médicament contient 0,6mmol de sodium par dose de 40mg. A prendre en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Associations non recommandées

Lithium :

Les niveaux d'excrétion du lithium peuvent être réduits par le furosémide, entraînant une augmentation de l'effet cardiotoxique et de la toxicité du lithium. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette association est jugée nécessaire, les taux de lithium doivent être soigneusement surveillés et la posologie du lithium doit être adaptée.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Médicaments ototoxiques (par exemple aminosides, cisplatine) :

Le furosémide peut intensifier l'ototoxicité de certains médicaments, par exemple le cisplatine ou les antibiotiques aminoglycosides tels que la kanamycine, la gentamicine et la tobramycine, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que cela peut entraîner des dommages irréversibles, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'avec du furosémide s'il existe des raisons médicales impérieuses.

Hydrate de chlore :

Dans des cas isolés, l'administration intraveineuse de furosémide dans les 24 heures précédant l'administration d'hydrate de chloral peut entraîner des bouffées vasomotrices, une hyperhidrose, une anxiété, des nausées, une augmentation de la pression artérielle et une tachycardie. Par conséquent, l'administration simultanée de furosémide et de l'hydrate de chlore n'est pas recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Carbamazépine et aminoglutéthimide :

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

Autres agents antihypertenseurs :

L'effet d'autres antihypertenseurs (diurétiques et autres médicaments hypotenseurs) peut être potentialisé par l'administration concomitante de furosémide.

Inhibiteurs des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

Les effets des antihypertenseurs peuvent être potentialisés par l'administration concomitante de furosémide. Une chute sévère de la pression artérielle avec choc dans les cas extrêmes et une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë dans des cas isolés) ont été observées en association avec des IEC, lorsque l'IEC a été administré pour la première fois, ou pour la première fois à une posologie élevée (hypotension lors de la première administration). Si possible,



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

le traitement par le furosémide doit être temporairement interrompu (ou au moins la dose réduite) pendant trois jours avant le début du traitement par un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou avant d'augmenter la dose d'un IEC ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Les patients prenant des diurétiques peuvent présenter une hypotension accrue et une détérioration de la fonction rénale ; une insuffisance rénale peut également survenir lors de la première administration concomitante, ou lors de la première administration de fortes doses d'IEC ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Thiazidiques :

Un effet synergique de la diurèse se produit en raison de l'interaction du furosémide et des thiazides.

Agents antidiabétiques :

Une diminution de la tolérance au glucose peut survenir, puisque le furosémide pourrait réduire l'action de ces médicaments.

Metformine :

Les taux sanguins de metformine peuvent être augmentés par le furosémide. Inversement, la metformine peut réduire la concentration de furosémide. Le risque est lié à une augmentation de la survenue d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Glycosides cardiaques (par exemple digoxine) et autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT :

Une diminution des taux de potassium peut augmenter la toxicité des digitaliques ; pour cette raison, les taux de potassium doivent être surveillés.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Certains troubles électrolytiques peuvent augmenter la toxicité de certains médicaments administrés de façon concomitante pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, par exemple (antiarythmiques de classe Ia et antiarythmiques de classe III tels que l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide et les quinolones). Une surveillance des taux plasmatiques de potassium et un ECG sont recommandés.

Fibrates :

Les taux sanguins de furosémide et de dérivés de l'acide fibrique (par exemple clofibrate et fénofibrate) peuvent être augmentés en cas d'administration concomitante (en particulier en cas d'hypoalbuminémie).

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les coxibs) peuvent induire une insuffisance rénale aiguë en cas d'hypovolémie préexistante et réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs. En cas de co-administration avec de fortes doses de salicylates, la prédisposition à la toxicité salicylique peut être augmentée en raison d'une excrétion rénale réduite ou d'une fonction rénale modifiée.

Médicaments néphrotoxiques (par exemple polymyxines, aminosides, céphalosporines, organoplatines, immunosuppresseurs, produits de contraste iodés, foscarnet, pentamidine) :

Le furosémide peut intensifier les effets néphrotoxiques des médicaments néphrotoxiques

La néphrotoxicité du cisplatine peut être majorée si le furosémide n'est pas administré à faibles doses (par exemple 40 mg chez les patients ayant une fonction rénale normale) et si l'équilibre hydrique est positif, lorsqu'il est utilisé pour obtenir une diurèse forcée pendant le traitement par cisplatine



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Médicaments subissant une sécrétion tubulaire rénale importante :

Le probénécide, le méthotrexate et d'autres médicaments qui, comme le furosémide, subissent une sécrétion tubulaire rénale importante peuvent réduire l'effet du furosémide. A l'inverse, le furosémide peut diminuer l'élimination rénale de ces médicaments. En cas de traitement à forte dose (en particulier, du furosémide et des autres médicaments), cela peut entraîner une augmentation des concentrations sériques et un risque accru d'effets indésirables dus au furosémide ou aux médicaments concomitants.

Inhibiteurs adrénérgiques périphériques :

Les effets de ces agents peuvent être augmentés par l'administration simultanée de furosémide.

Phénobarbital et phénytoïne :

Atténuation de l'effet de furosémide peut survenir après l'administration simultanée de ces médicaments.

Tubocurarine, dérivés de la curarine et succinylcholine :

L'effet relaxant musculaire de ces agents peut être renforcé par le furosémide.

Glucocorticoïdes, carbénoxolone, laxatifs et réglisse :

L'administration simultanée de furosémide et de glucocorticoïdes, de carbénoxolone, d'une grande quantité de réglisse ou de laxatifs peut augmenter la perte de potassium. ou l'utilisation prolongée de laxatifs peut augmenter la perte de potassium. Les taux de potassium doivent être surveillés.

Théophylline :

Les effets des relaxants musculaires de type théophylline et de type curare peuvent être potentialisés.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Amines pressives (par exemple adrénaline (épinéphrine), noradrénaline (norépinéphrine)) :

L'utilisation concomitante de furosémide peut atténuer les effets des amines pressives.

Autres interactions :

L'utilisation concomitante de ciclosporine et de furosémide est associée à une augmentation du risque d'arthrite goutteuse.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Utilisation pendant la gestation

Le furosémide ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de raisons médicales impérieuses. Le furosémide traverse la barrière placentaire et peut donc provoquer une diurèse chez le fœtus. Le traitement pendant la grossesse nécessite de surveiller la croissance fœtale.

Le traitement de l'hypertension et de l'œdème de la grossesse n'est en général pas recommandé, car il peut induire une hypovolémie physiologique qui entraîne une réduction de la perfusion placentaire.

Si le furosémide est indispensable au traitement de l'insuffisance cardiaque ou rénale pendant la grossesse, une surveillance attentive des électrolytes, de l'hématocrite et de la croissance fœtale est essentielle. Le déplacement possible de la bilirubine de la liaison à l'albumine et donc le risque élevé d'ictère nucléaire dans l'hyperbilirubinémie ont été discutés pour le furosémide. Le furosémide peut prédisposer l'hypercalciurie fœtale, la néphrocalcinose et l'hyperparathyroïdie secondaire.

Le furosémide atteint 100 % de la concentration sérique maternelle dans le sang de cordon. Aucune malformation chez l'homme susceptible d'être associée à une exposition au furosémide n'a été rapportée à ce jour. Cependant, l'expérience est limitée pour permettre une évaluation concluante d'un effet nocif potentiel sur l'embryon/le fœtus.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Utilisation pendant l'allaitement

Le furosémide passe dans le lait maternel et peut inhiber la lactation. Les femmes ne doivent pas allaiter si elles sont traitées par le furosémide (voir rubrique 4.3).

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

Les patients répondent individuellement au furosémide

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite de manière fortuite en raison d'un traitement par le furosémide, particulièrement au début du traitement, d'un changement de traitement ou en association avec l'alcool.

4.8 Effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Comme avec les autres diurétiques, certains effets indésirables peuvent survenir, tels que :

Troubles cardiaques

En particulier, au début du traitement et chez les personnes âgées, une diurèse très intense peut provoquer une diminution de la pression artérielle qui, si elle est prononcée, peut provoquer des signes et des symptômes tels qu'une hypotension orthostatique, une hypotension aiguë, des sensations de pression dans la tête, des vertiges, un collapsus circulatoire, une thrombophlébite ou une mort subite (avec administration I.M. ou I.V.).

Affections hématologiques et du système lymphatique

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



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Rare : éosinophilie, leucopénie, dépression médullaire ; la survenue de ces symptômes nécessite l'arrêt du traitement.

Très rare : anémie hémolytique, anémie aplasique, agranulocytose.

Une déplétion liquidienne sévère peut entraîner une hémococoncentration avec une propension à la thrombose, en particulier chez les patients âgés.

Affections du système nerveux

Rare : paresthésies, vertiges, étourdissements, somnolence, confusion, sensations de pression dans la tête.

Affections oculaires

Rare : vision floue ; troubles de la vision avec symptôme d'hypovolémie.

Troubles auditifs et labyrinthiques

Rare : la dysacousie et/ou le syrigmus (acouphène aurium) dus au furosémide sont rares et généralement transitoires ; l'incidence est plus élevée en cas d'administration intraveineuse rapide, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une hypoprotéïnémie (par exemple dans le syndrome néphrotique).

Affections gastro-intestinales

Rare : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, détresse gastrique, constipation, sécheresse buccale.

Affections hépatobiliaires

Très rare : pancréatite aiguë, cholestase intrahépatique, ictère de cholestase, ischémie hépatique, augmentation des transaminases hépatiques.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Troubles rénaux et urinaires

Les diurétiques peuvent exacerber ou révéler des symptômes de rétention aiguë d'urine de la vessie (troubles de la vidange de la vessie, hyperplasie de la prostate ou rétrécissement de l'urètre), vascularite, glycosurie, augmentation transitoire des taux de créatinine et d'urée dans le sang.

Rare : néphrite interstitielle

Affections du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères telles qu'un choc anaphylactique (pour le traitement, voir rubrique 4.9).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, réactions dermiques et muqueuses (par exemple exanthème bulleux, éruption cutanée, urticaire, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, photosensibilité).

Rare : vascularite, lupus érythémateux, exacerbation ou activation.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Rare : crampes musculaires des jambes, asthénie. arthrite chronique.

Troubles endocriniens

La tolérance au glucose peut diminuer avec le furosémide. Chez les patients atteints de diabète sucré, cela peut entraîner une détérioration du contrôle métabolique ; un diabète sucré latent peut devenir manifeste.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose métabolique peuvent survenir, en particulier après un traitement prolongé ou lorsque de fortes doses sont administrées. Une surveillance régulière des électrolytes sériques (en particulier potassium, sodium et calcium) est par conséquent indiquée.

Une déplétion en potassium peut survenir, en particulier en raison d'un régime pauvre en potassium. En particulier lorsque l'apport en potassium est réduit de façon concomitante et/ou que les pertes de potassium extrarénales sont augmentées (par exemple en cas de vomissements ou de diarrhée chronique), une hypokaliémie peut survenir en raison de l'augmentation des pertes de potassium rénal.

Les troubles sous-jacents (par exemple, maladie cirrhotique ou insuffisance cardiaque), les traitements concomitants (voir rubrique 4.5) et la nutrition peuvent entraîner une prédisposition à la carence en potassium. Dans de tels cas, une surveillance adéquate ainsi qu'une substitution thérapeutique sont nécessaires.

Du fait de l'augmentation des pertes rénales de sodium, une hyponatrémie avec des symptômes correspondants peut survenir, en particulier si l'apport en chlorure de sodium est limité.

L'augmentation des pertes rénales de calcium peut conduire à une hypocalcémie, qui peut induire une tétanie dans de rares cas.

Chez les patients présentant une augmentation des pertes rénales de magnésium, une tétanie ou des arythmies cardiaques ont été observées dans de rares cas, conséquence de l'hypomagnésémie.

Le taux d'acide urique peut augmenter et des crises de goutte peuvent survenir.

Une alcalose métabolique peut se développer, ou une alcalose métabolique préexistante (par exemple en cas de cirrhose hépatique décompensée) peut s'aggraver avec le furosémide.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Rare : élévations des taux sériques de cholestérol et de triglycérides pendant le traitement par le furosémide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : états fébriles ; après une injection i.m., des réactions locales telles que des douleurs peuvent apparaître.

4.9 Surdosage

Le tableau clinique d'un surdosage aigu ou chronique dépend principalement de l'étendue et des conséquences des pertes électrolytiques et liquidiennes (par exemple hypovolémie, déshydratation, hémococoncentration, arythmies cardiaques, y compris un blocage atrio-ventriculaire et fibrillation ventriculaire) due à une diurèse excessive.

Symptômes :

Les symptômes de ces troubles incluent une hypotension sévère (évoluant vers un état de choc), une insuffisance rénale aiguë, une thrombose, des états délirants, une paralysie flasque, de l'apathie et de la confusion.

Traitement :

Aux premiers signes de choc (hypotension, sudation, nausées, cyanose) l'injection doit être immédiatement interrompue, placez le patient la tête en bas et permettre une respiration libre.

Remplacement et correction du déséquilibre électrolytique, surveillance des fonctions métaboliques et maintien du flux urinaire.

Traitement médicamenteux en cas de choc anaphylactique diluer 1 ml de solution d'adrénaline 1:1000 dans 10 ml et injecter lentement 1 ml de la solution (correspondant à 0,1 mg d'adrénaline),



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

contrôler le pouls et la tension et surveiller les arythmies éventuelles. L'administration d'adrénaline peut être répétée si nécessaire. Ensuite, injecter par voie intraveineuse un glucocorticoïde (par exemple 250 mg de méthylprednisolone), en répétant si nécessaire.

Adapter les doses mentionnées ci-dessus pour les enfants, en fonction du poids corporel.

Corriger l'hypovolémie avec les moyens disponibles et le complément par ventilation artificielle, oxygénation et injection d'oxygène en cas de choc anaphylactique par des antihistaminiques.

Aucun antidote spécifique du furosémide n'est connu. En cas de surdosage au cours d'un traitement parentéral, le traitement consiste en principe en un suivi et un traitement symptomatique. L'hémodialyse n'accélère pas l'élimination de furosémide.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Diurétique de l'anse Code ATC : CO3CA01

Le furosémide est un agent diurétique puissant à action rapide. D'un point de vue pharmacologique, le furosémide inhibe le système de co-transport (réabsorption) des électrolytes suivants : Na^+ , K^+ et 2Cl^- , situés sur la membrane cellulaire luminale du membre ascendant de l'anse de Henle. Par conséquent, l'efficacité du furosémide dépend de la capacité du médicament à atteindre la lumière tubulaire par un mécanisme de transport anionique. L'effet diurétique résulte de l'inhibition de la réabsorption du chlorure de sodium dans ce segment de l'anse de Henle. En conséquence, la fraction de sodium excrétée peut atteindre 35 % de la filtration glomérulaire du sodium. Les effets secondaires de l'augmentation de l'élimination du sodium sont : l'augmentation de l'excrétion urinaire et l'augmentation de la sécrétion distale de potassium au niveau du tube distal. L'excrétion des sels de calcium et de magnésium est également augmentée.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

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

En cas d'insuffisance cardiaque, le furosémide induit une réduction aiguë de la précharge cardiaque (par l'élargissement de la capacité des vaisseaux sanguins). Cet effet vasculaire précoce semble être médié par les prostaglandines et suppose une fonction rénale adéquate avec activation du système rénine-angiotensine et une synthèse intacte des prostaglandines. En raison de son effet natriurétique, le furosémide réduit la réactivité vasculaire aux catécholamines qui est accrue chez les patients hypertendus.

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

Une augmentation dose-dépendante de la diurèse et de la natriurèse a été constatée chez des individus sains auxquels on a administré du furosémide (doses comprises entre 10 et 100 mg). La durée d'action chez les individus sains après l'administration d'une dose intraveineuse de 20 mg de furosémide est d'environ 3 heures et de 3 à 6 heures, lorsqu'une dose orale de 40 mg est administrée. Chez les patients malades, la relation entre la concentration tubulaire de furosémide libre et de furosémide lié (déterminée par le taux d'excrétion urinaire) et son effet natriurétique se traduit par un graphique sigmoïde, avec un taux d'excrétion efficace minimal d'environ 10 microgrammes par minute. Par conséquent, une perfusion continue de furosémide est plus efficace que des injections répétées en bolus. Au-delà d'une certaine dose administrée en bolus, les effets du médicament n'augmentent pas de manière significative. L'efficacité du furosémide est diminuée en cas de réduction de la sécrétion tubulaire ou en cas de liaison intra-tubulaire du médicament à l'albumine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution :

Le volume de distribution du furosémide est de 0,1 à 1,2 litre par kg de poids corporel. Le volume de distribution peut être augmenté en fonction de la maladie concomitante.

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



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Élimination :

Le furosémide est principalement éliminé sous sa forme non conjuguée, essentiellement par sécrétion au niveau du tube proximal. Après administration intraveineuse, 60 à 70 % du furosémide est éliminé par cette voie. Le métabolite glucuronique du furosémide représente 10 à 20 % des substances retrouvées dans les urines. La dose restante est éliminée dans les fèces, probablement après sécrétion biliaire. Après administration par voie intraveineuse, la demi-vie plasmatique du furosémide varie de 1 à 1,5 heures.

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Il traverse la barrière placentaire en se transférant lentement au fœtus. Le furosémide atteint des concentrations similaires chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du furosémide est plus lente et sa demi-vie est augmentée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie moyenne est de 9,7 heures. Dans plusieurs cas d'insuffisance de multiple organe, la demi-vie peut varier de 20 à 24 heures.

En cas de syndrome néphrotique, la plus faible concentration de protéines plasmatiques entraîne des concentrations plus élevées de furosémide non lié. D'autre part, l'efficacité du furosémide est réduite chez ces patients, en raison de la fixation intra tubulaire de l'albumine et de la réduction de la sécrétion tubulaire.

Le furosémide présente une faible dialyse chez les patients sous hémodialyse, dialyse péritonéale ou DPCA (Dialyse péritonéale chronique ambulatoire).

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, la demi-vie du furosémide augmente de 30 à 90%, principalement en raison d'un volume de distribution plus élevé. L'élimination biliaire peut être réduite (jusqu'à 50



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

%). Dans ce groupe de patients, on observe une plus grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques.

Insuffisance cardiaque congestive, hypertension sévère, personnes âgées

L'élimination du furosémide est plus lente en raison de la réduction de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension sévère ou chez les personnes âgées.

Nourrissons prématurés et nouveau-nés

En fonction de la maturité du rein, l'élimination du furosémide peut être lente. Dans le cas d'enfants ayant une capacité de glucuronidation insuffisante, le métabolisme du médicament est également réduit. Chez les nouveau-nés à terme, la demi-vie est généralement inférieure à 12 heures.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme en ce qui concerne la toxicité des doses répétées, la génotoxicité et le potentiel cancérigène.

Dans les études de toxicologie de la reproduction, un nombre réduit de glomérules différenciés, des anomalies squelettiques des omoplates, de l'humérus et des côtes (induites par l'hypokaliémie) ont été observés chez les fœtus de rats, ainsi qu'une hydronéphrose chez les fœtus de souris et de lapins après l'administration de doses élevées.

6. Particularités pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium BP,
Chlorure de sodium BP &
Eau pour injection BP



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

6.2 Incompatibilités

Le furosémide ne doit pas être mélangé avec des solutions fortement acides (pH inférieur à 5,5), telles que des solutions contenant de l'acide ascorbique, de la noradrénaline et de l'adrénaline, en raison du risque de précipitation. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

Après dilution : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C à l'abri de la lumière uniquement avec une solution neutre et faiblement alcaline.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Protéger de la lumière et conserver dans l'emballage extérieur à une température ambiante contrôlée.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Ampoule de 2ml en verre ambré à anneau blanc sur le rétrécissement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulations

Le furosémide 10 mg / ml de solution injectable peut être mélangé à une solution neutre et faiblement alcaline dont le pH est compris entre 7 et 10, telle que du chlorure de sodium à 0,9 % et une solution de lactate de Ringer.



INDUSPHARMAPRIVATELIMITED

A-181, RIICO Industrial Area, Ghiloth, Alwar, Rajasthan Inde

MODULE-1 (INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION ET LA PRODUCTION)

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Le produit contenant de particules visibles ne doit pas être utilisé. A usage unique, jeter le contenu restant après usage.

Le furosémide 10 mg / ml de solution injectable ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans le flacon d'injection.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Indus Pharma

Pvt. Ltd. Site de fabrication (usines) :

A-181, RIICO Industrial Area

Ghiloth, Alwar Rajasthan

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation

10. Date de révision du texte

11. Dosimétrie

12. Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II