



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 13 juillet 2000 (JO du 22 juillet 2000)

LASILIX 40 mg, comprimé sécable
B/30 (CIP: 352 813-8)

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable
1 flacon de 60 ml (CIP: 330 009-1)

Laboratoire AVENTIS

furosémide

Liste II

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé
B/30 (CIP: 321 535-6)

LASILIX RETARD 60 mg, gélule
B/30 (CIP: 324 923-7)

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable
B/30 (CIP : 338 453-8)

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule
1 ampoule en verre de 2 ml (CIP : 305 733-1)

Date de l'AMM :

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé – 5 avril 1977

LASILIX 40 mg, comprimé sécable – 16 octobre 1987

LASILIX RETARD 60 mg, gélule – 31 juillet 1981

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable – 28 octobre 1987

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable – 20 octobre 1987

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule – 6 mai 1988

Date des rectificatifs d' AMM :

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé – 7 juillet 1998, 15 janvier 1999, 13 août 2001, 4 juillet 2002, 9 janvier 2006

LASILIX 40 mg, comprimé sécable – 15 janvier 1999, 3 décembre 1999, 13 août 2001, 5 juillet 2002, 9 janvier 2006

LASILIX RETARD 60 mg, gélule – 13 août 2001, 5 juillet 2002, 9 janvier 2006, 18 janvier 2006

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable – 13 août 2001, 4 juillet 2002

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable – 4 mars 1999, 24 juillet 2001, 13 août 2001, 4 juillet 2002, 4 décembre 2003

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule – 8 février 1999, 13 août 2001, 28 janvier 2002, 4 juillet 2002

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

furosémide

1.2. Indications

LASILIX FAIBLE 20 mg, LASILIX 40 mg, LASILIX RETARD 60 mg, LASILIX 10 mg/ml

- Oedèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Oedèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle.

LASILIX SPECIAL 500 mg

- Insuffisance rénale chronique avant le stade de l'hémodialyse (clairance de la créatinine $\geq$ 5 ml/min) : hypertension artérielle ou rétention hydrosodée.
- Insuffisance rénale chronique au stade de l'hémodialyse avec diurèse résiduelle faible : maintien d'une diurèse normale, confort diététique accru (boissons).
- Syndrome néphrotique avec rétention hydrosodée de 3 à 4 kg.
- Encéphalopathie hypertensive.

LASILIX 20 mg/2 ml

- Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de :
 - encéphalopathie hypertensive,
 - décompensation ventriculaire gauche avec oedème pulmonaire.
- Urgences cardiologiques : oedème aigu du poumon, asystolie.
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique.
- Radiologie du bas appareil urinaire et test de lavage "wash out" au LASILIX.
- Peut être utilisé en réanimation pédiatrique.

1.3. Posologie

LASILIX 20 mg, 40 mg , comprimé

Voie orale.

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

Adulte

Hypertension artérielle :

la posologie initiale recommandée est de 20 mg de furosémide par jour (le matin).

En cas d'efficacité insuffisante, on peut :

- soit augmenter les doses à 40 mg,
- soit associer un autre antihypertenseur.

La posologie du furosémide peut être augmentée au-delà de 40 mg en cas d'altération de la fonction rénale.

Oedèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :

modérés : 1/2 à 1 comprimé à 40 mg de furosémide par jour.

importants : 2 à 3 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 1 ou 2 prises, 3 à 4 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 2 prises.

Enfant

Oedèmes 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.

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable

Voie orale.

Utiliser uniquement la pipette doseuse jointe au flacon de LASILIX solution buvable. Elle peut prélever jusqu'à un maximum de 2 ml de solution buvable (20 mg de furosémide). La dose à administrer est adaptable à 0,1 ml près (soit à 1 mg près) grâce aux graduations qui vont de 0,1 ml en 0,1 ml.

LASILIX solution buvable peut être diluée dans un demi-verre d'eau, ou dans une petite quantité de lait du biberon.

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

Adulte

Hypertension artérielle :

la posologie initiale recommandée est de 20 mg de furosémide par jour (le matin).

En cas d'efficacité insuffisante, on peut :

- soit augmenter les doses à 40 mg,
- soit associer un autre antihypertenseur.

La posologie du furosémide peut être augmentée au-delà de 40 mg en cas d'altération de la fonction rénale.

Oedèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :

la posologie usuelle est de 20 mg (2 ml) à 80 mg (8 ml) par jour, répartie en 2 prises.

Enfant et nourrisson

La posologie quotidienne est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel soit 0,5 ml à 1 ml de solution pour 5 kg, répartie en 1 à 2 prises.

LASILIX RETARD 60 mg, gélule

Voie orale.

La posologie usuelle est de 1 gélule par jour le matin, avant le petit-déjeuner. Il est possible, en cas de besoin, d'augmenter à 2 gélules par jour.

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable

La posologie dépend du degré de l'insuffisance rénale.

créatininémie de 20 à 40 mg/l (180 à 360 $\mu\text{mol/l}$) : 80 à 120 mg/jour de LASILIX SPÉCIAL 500 mg per os, pour un poids moyen de 60 kg,

créatininémie de 40 à 100 mg/l (360 à 900 $\mu\text{mol/l}$) : 120 à 250 mg/jour de LASILIX SPÉCIAL 500 mg per os, pour un poids moyen de 60 kg.

Chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, 250 mg à 500 mg per os la veille et l'avant-veille de la séance d'épuration (pas d'administration le jour de la dialyse, car utilité contestée et risque éventuel d'accumulation), de façon à obtenir une augmentation de la diurèse d'au moins 400 ml en portant la posologie, si nécessaire, jusqu'à une dose maximale de 1 g (2 comprimés de LASILIX SPÉCIAL 500 mg).

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

Dans le traitement de l'urgence hypertensive la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

Adulte

Voie parentérale : 2 à 3 ampoules par jour par voie I.V. lente ou par voie I.M. :

- pour traiter un oedème aigu du poumon, l'injection peut être renouvelée devant un résultat insuffisant,

- le relais par la voie orale est possible à n'importe quel moment du traitement 3 h après une injection de furosémide.

Enfant

Voie I.V. : 0,5 à 1 mg/kg par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

LASILIX 40 mg, comprimé sécable

Avis de la Commission du 1^{er} mars 2000

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

LASILIX 10 mg/ml, solution buvable

Avis de la Commission du 16 décembre 1987

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 15 mars 2000

Le service médical rendu de LASILIX 10 mg/ml, solution buvable, est du même ordre que celui des autres formes et dosages de LASILIX : il est important.

Ce dosage adapté à l'usage pédiatrique apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable

Avis de la Commission du 13 septembre 2000

Le service médical rendu est important.

Compte tenu de sa place essentielle dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'insuffisance rénale chronique, LASILIX SPECIAL 500 mg, comprimé sécable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, par rapport aux autres formes de LASILIX.

LASILIX FAIBLE 20 mg, comprimé

LASILIX RETARD 60 mg, gélule

LASILIX 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

Avis de la Commission du 24 novembre 1999- réévaluation

Service médical rendu : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

C	Système cardiovasculaire
C03	Diurétiques
C03C	Diurétiques de l'anse
C03CA	Sulfamides non associés
C03CA01	furosémide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les diurétiques de l'anse

- les génériques de LASILIX 20 mg et 40 mg
- BURINEX 1 mg, 5 mg (bumétanide), comprimé
- BURINEX 2 mg/4 ml IV (bumétanide), solution injectable en ampoule
- EURELIX 6 mg (pirétanide), gélule gastro-résistante

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les médicaments anti-oedémateux agissant au niveau hépatique, rénal et cardiaque, ainsi que tous les médicaments antihypertenseurs, notamment tous les diurétiques.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), les spécialités LASILIX ont fait l'objet de 2 308 000 prescriptions.

- LASILIX FAIBLE 20 mg a fait l'objet de 1 080 000 prescriptions à la posologie journalière moyenne d'1,1 comprimé dans 46% des cas dans l'hypertension artérielle.

- LASILIX 40 mg a fait l'objet de 1 207 000 prescriptions à la posologie journalière moyenne d'1,3 comprimé dans 35% des cas dans l'hypertension artérielle et dans 29% des cas dans l'insuffisance cardiaque. En effet, la prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, associe dans la majorité des cas la prescription de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de digitaliques, bien que l'insuffisance cardiaque ne soit pas une indication du furosémide.

- LASILIX RETARD 60 mg a fait l'objet de 266 000 prescriptions à la posologie journalière moyenne d'1,1 comprimé dans 66% des cas dans l'hypertension artérielle et dans 12% des cas dans l'insuffisance cardiaque.

- LASILIX SPECIAL 500 mg a fait l'objet de 70 000 prescriptions à la posologie journalière moyenne de 0,7 comprimé dans 11% des cas dans l'hypertension artérielle et dans 41% des cas dans l'insuffisance cardiaque.

- LASILIX 20 mg/2 ml a fait l'objet de 19 000 prescriptions dans 15% des cas dans l'hypertension artérielle et dans 44% des cas dans les cardiopathies.

Les spécialités LASILIX sont majoritairement prescrites en association avec des IEC et des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

- hypertension artérielle essentielle

L'hypertension artérielle est une maladie dont les complications peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

- états oedémateux

Les oedèmes d'origine cardiaque, rénale et hépatique s'inscrivent dans le cadre d'affections (notamment insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, néphropathies glomérulaires, cirrhose hépatique) qui engagent le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

- hypertension artérielle essentielle

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de débiter un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

- état oedémateux

Les diurétiques ont une place essentielle dans le traitement des états oedémateux d'origine cardiaque, rénale ou hépatique lorsqu'une surcharge hydrique existe et se traduit par un état congestif pulmonaire ou un oedème périphérique.

Les diurétiques sont un traitement symptomatique de la rétention hydrosodée et leur prescription au long cours a pour but d'éviter la récurrence du syndrome oedémateux.

L'association d'un diurétique épargneur de potassium (spironolactone) à un diurétique de l'anse ou à un thiazidique permet de potentialiser l'efficacité de ces derniers et de prévenir une perte excessive en potassium.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%