

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT



EDECRIN®

(comprimés d'acide éthacrynique, USP)

25 mg

et



EDECRIN® SODIUM  
pour administration intraveineuse

(éthacrynate de sodium pour injection, USP)

Poudre lyophilisée pour injection, 50 mg équivalent à l'acide éthacrynique

### CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Salidiurétique

Valeant Canada S.E.C.  
2150 boul. St-Elzéar Ouest  
Laval, Québec H7L 4A8  
Canada

Date de préparation :  
28 février 2012  
Révision de l'adresse du  
promoteur et de l'apparence  
des comprimés :  
26 Septembre 2014

N° de contrôle : 153548

EDECRIN® ET EDECRIN® SODIUM sont des marques déposées d'Aton Pharma, Inc.

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

EDECRIN<sup>®</sup>

(comprimés d'acide éthacrynique, USP)

25 mg

et

EDECRIN<sup>®</sup> SODIUM pour administration intraveineuse

(éthacrynate de sodium pour injection, USP)

Poudre lyophilisée pour injection, 50 mg équivalent à l'acide éthacrynique

### CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Salidiurétique

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

EDECRIN<sup>®</sup> (acide éthacrynique) est un salidiurétique puissant à action rapide. Sur le plan chimique, il n'est apparenté à aucun autre diurétique. L'acide éthacrynique a entraîné une réponse favorable chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (y compris l'œdème pulmonaire aigu), un œdème rénal, une cirrhose hépatique avec ascite et d'autres affections s'accompagnant de rétention hydrique.

Les principales caractéristiques d'EDECRIN<sup>®</sup> sont les suivantes :

(1) L'**excrétion d'eau et d'électrolytes** qu'il provoque peut être beaucoup plus importante que celle observée avec les diurétiques thiazidiques. L'excrétion urinaire est habituellement proportionnelle à la dose et à la quantité de liquides accumulés dans l'organisme.

(2) L'**excrétion d'électrolytes associée à EDECRIN diffère de celle liée aux thiazidiques**. Au début, l'excrétion de sodium et de chlorures est habituellement abondante, la perte des chlorures dépassant celle du sodium. Au cours d'un traitement prolongé, l'élimination des chlorures diminue tandis que l'excrétion de potassium et de l'ion hydrogène peut augmenter. Une diurèse accrue peut s'accompagner de l'excrétion de quantités excessives de potassium. L'acide éthacrynique est efficace qu'il y ait ou non acidose ou alcalose clinique.

(3) Le **début d'action est rapide**. Elle se produit généralement dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose par voie orale et dans les 5 minutes suivant l'injection par voie intraveineuse.

(4) Sa **durée d'action est moyenne** (de 6 à 8 heures) après l'administration par voie orale. Le pic de l'activité salidiurétique est atteint en 2 heures environ.

(5) Sa **tendance à se lier au sulfhydryle** diffère à certains égards, de celle des composés organomercurels. Il n'agit pas par inhibition de l'anhydrase carbonique.

(6) Ses **sites d'actions sont multiples**. L'acide éthacrynique agit sur le tube proximal et sur le tube distal ainsi que sur la branche ascendante de l'anse de Henle.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EDECRIN<sup>®</sup> (acide éthacrynique) est particulièrement utile chez les patients qui ne répondent pas aux diurétiques couramment utilisés.

Il s'est révélé utile dans le traitement des affections suivantes :

**Insuffisance cardiaque**

**Œdème pulmonaire aigu**

**Œdème rénal (syndrome néphrotique)**

**Cirrhose hépatique avec ascite**

La majorité des patients ayant participé aux études jusqu'à ce jour était réfractaires, dans une certaine mesure, à d'autres diurétiques. Quant aux autres patients, l'acide éthacrynique a été le premier diurétique administré en traitement de l'œdème ou leur a été administré afin de le comparer à d'autres diurétiques.

Les études portant sur le traitement d'entretien par voie orale par EDECRIN<sup>®</sup> (comprimés d'acide éthacrynique, USP) ont été jusqu'à présent peu nombreuses. Certaines études ont porté sur une administration de courte durée et d'autres, sur un traitement continu d'au moins un an.

Les patients souffrant d'**insuffisance cardiaque congestive**, dont bon nombre était réfractaire à d'autres diurétiques, ont répondu favorablement au traitement de courte et de longue durée. Ces patients souffraient, entre autres, de cardiopathie artérioscléreuse, de cardite rhumatismale, de maladie cardiovasculaire d'origine hypertensive, de cœur pulmonaire et de cardiopathie congénitale. Les études de longue durée ont porté sur des patients atteints d'œdème cardiaque causé par une cardiopathie artérioscléreuse ou valvulaire qui ont reçu l'acide éthacrynique durant plus de six mois. La durée moyenne de ces études a été d'environ neuf mois.

Les patients atteints d'**œdème pulmonaire aigu** ont répondu rapidement à l'administration intraveineuse d'EDECRIN<sup>®</sup> sodium (éthacrynate de sodium pour injection, USP). L'amélioration de leur état clinique coïncidait avec une augmentation considérable de l'excrétion d'eau et d'électrolytes, débutant habituellement moins de 5 minutes après l'injection. L'éthacrynate de sodium se révèle plus avantageux que d'autres diurétiques en raison de la rapidité de ses effets et de son efficacité.

EDECRIN<sup>®</sup> est indiqué chez les patients présentant un syndrome néphrotique. Dans les cas d'**œdème rénal**, l'expérience la plus considérable avec ce médicament a été acquise chez des patients souffrant d'un syndrome néphrotique. Le traitement, amorcé à l'hôpital dans la plupart des cas, a été habituellement de courte durée, soit de un à trois mois.

Le médicament peut produire la salidiurèse et la diurèse chez des patients qui ne répondent pas à d'autres diurétiques. Chez certains patients dont la réponse à

d'autres diurétiques a été peu satisfaisante, l'acide éthacrynique peut entraîner un effet plus important.

Comme c'est le cas avec d'autres diurétiques, l'hypoprotéinémie peut diminuer la réponse à l'acide éthacrynique; il faudra dans ce cas envisager l'administration d'albumine pauvre en sel. Pour obtenir une diurèse satisfaisante, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées en présence d'œdème rénal qu'en présence d'œdème cardiaque. L'acide éthacrynique est efficace chez bon nombre de patients présentant une insuffisance rénale prononcée. Il exerce peu sinon aucun effet sur le débit sanguin rénal, sauf après une baisse marquée du volume plasmatique liée à une diurèse rapide. Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sont extrêmement sensibles aux modifications de l'équilibre hydrique ou électrolytique. Une surveillance étroite et des analyses de laboratoire appropriées sont donc de mise lorsqu'on administre des diurétiques à ces patients. Il faut cesser immédiatement l'administration de ces agents si l'on observe une détérioration de la fonction rénale.

**Chez les patients souffrant de cirrhose avec ascite, il est préférable d'instaurer le traitement diurétique avec EDECIN® à l'hôpital, pour les raisons mentionnées ci-dessous.** Lorsque le traitement d'entretien est établi, ces patients peuvent être suivis de façon satisfaisante en clinique externe.

Selon la plupart des études menées chez des patients atteints de cirrhose avec ascite, dont la durée a été de trois mois au plus, l'acide éthacrynique est habituellement efficace chez cette population. En effet, une diurèse et une salidiurèse se sont produites chez des patients auparavant réfractaires. Cependant, les patients cirrhotiques tolèrent mal les modifications brusques de l'équilibre électrolytique et présentent souvent une excrétion accrue de potassium à cause de l'aldostéronisme associé à la cirrhose. Par conséquent, une surveillance étroite ainsi que des analyses de laboratoire sont de mise pour éviter une élimination excessive des ions potassium et chlorure ainsi que l'apparition d'une alcalose métabolique qui entraînerait une encéphalopathie hépatique. On peut diminuer ces effets en adaptant adéquatement la posologie et en administrant des suppléments de potassium et de chlorure en association ou non avec un agent d'épargne potassique

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'acide éthacrynique a traité efficacement divers autres états œdémateux comprenant l'ascite causée par une affection maligne, l'œdème idiopathique et le lymphœdème. Le traitement a été, dans la plupart des cas, de courte durée.

### **Enfants**

EDECRI<sup>®</sup> s'est révélé utile dans le traitement du syndrome néphrotique chez l'enfant. Le traitement, de courte durée dans la plupart des cas, a été administré à des enfants hospitalisés réfractaires à d'autres traitements. Le médicament a aussi produit des résultats chez des enfants souffrant de cardiopathie congénitale. Le peu de données portant sur les nourrissons ne permet pas de recommander le traitement par l'acide éthacrynique chez ces patients.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'acide éthacrynique, comme tous les diurétiques, est contre-indiqué en présence d'anurie. Il faut cesser l'administration du diurétique si on observe une augmentation de l'azotémie et/ou de l'oligurie durant le traitement d'une néphropathie évolutive grave.

Étant donné les données limitées sur l'utilisation de cet agent chez les nourrissons, le traitement par l'acide éthacrynique administré par voie orale ou parentérale est contre-indiqué chez cette population.

(Voir aussi **MISES EN GARDE, Grossesse et allaitement**).

Hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament.

**MISES EN GARDE**

**EDECIN® (acide éthacrynique) est un diurétique puissant qui agit rapidement et qui peut provoquer une diurèse et une natriurèse excessives, accompagnées d'une déplétion hydrique et d'un déséquilibre électrolytique pouvant entraîner une hypokaliémie ou une alcalose par hypochlorémie, accompagnée d'une déplétion potassique, une perte d'ions hydrogène et la contraction du compartiment extracellulaire. Ces phénomènes peuvent survenir chez des patients présentant un œdème marqué ou ayant reçu des doses trop élevées, mais aussi chez des patients dont l'œdème est modéré. L'utilisation sans danger des diurétiques puissants exige une connaissance approfondie de leurs effets pharmacologiques et, surtout, de leur capacité de provoquer un déséquilibre électrolytique. Il faut porter une attention particulière aux recommandations relatives à l'administration du médicament et à la réaction qu'il provoque chez chacun des patients.**

Dès le début du traitement, on doit effectuer des dosages fréquents des électrolytes, du CO<sub>2</sub> et de l'azote uréique du sang et les répéter ensuite à intervalles réguliers durant la diurèse. On recommande également d'effectuer au départ un dosage des électrolytes et une exploration fonctionnelle du rein lorsqu'on soupçonne une anomalie. Il faut corriger toute anomalie de l'équilibre électrolytique ou interrompre temporairement le traitement.

On doit administrer l'acide éthacrynique avec prudence aux patients atteints de cirrhose à un stade avancé surtout en présence d'antécédents de déséquilibre électrolytique ou d'encéphalopathie hépatique. Cet agent peut, comme tous les autres diurétiques, déclencher un coma hépatique et causer la mort.

Une diurèse trop brusque, révélée par une perte de poids rapide et excessive, peut provoquer un épisode d'hypotension aiguë. Il faut éviter, chez les patients cardiaques âgés, une diminution brusque du volume plasmatique et de l'hémoconcentration qui en résulte afin de prévenir les accidents thromboemboliques tels que la thrombose vasculaire cérébrale et l'embolie pulmonaire, qui peuvent être d'issue fatale. Chez les patients qui prennent des glucosides digitaliques, une perte excessive de potassium peut déclencher une intoxication à ces médicaments. Il faut également accorder une attention particulière aux patients qui prennent des stéroïdes pouvant provoquer une déplétion potassique.

Les effets de l'acide éthacrynique sur les électrolytes sont liés à ses effets pharmacologiques sur les reins et aux doses administrées. Il est possible d'éviter une perte exagérée d'électrolytes et d'eau en prenant fréquemment le poids du patient durant le traitement, en surveillant les modifications électrolytiques, en réglant soigneusement la posologie et en amorçant le traitement, qui devrait être intermittent dans la mesure du possible, par de faibles doses. En présence d'une diurèse excessive, il faut cesser l'administration du médicament jusqu'au rétablissement de l'homéostasie. Si une perte excessive d'électrolytes survient, il faut diminuer la posologie ou interrompre temporairement le traitement et remédier adéquatement à ces pertes lorsque cela est nécessaire.

On peut également éviter la déplétion potassique par l'administration d'un supplément alimentaire approprié de potassium, par l'administration intermittente du médicament et, lorsque cela est possible, par un régime hyposodé moins strict. Des suppléments de chlorure de potassium peuvent cependant être nécessaires, surtout chez les patients atteints de cirrhose ou d'aldostéronisme préexistant.

Bien qu'un supplément de potassium puisse être indiqué, plusieurs rapports, dont certains ont été publiés, ont signalé des lésions non spécifiques de l'intestin grêle, se manifestant par une sténose avec ou sans ulcération, associées à l'administration de sels de potassium entérosolubles administrés seuls ou en association avec des diurétiques oraux. La chirurgie a souvent été de mise et des décès sont survenus.

### **Grossesse**

EDECRI<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. Avant d'administrer le médicament à des femmes en âge de procréer, il est nécessaire de soupeser les avantages éventuels contre les risques qu'il peut présenter pour le fœtus. L'innocuité et l'efficacité du médicament dans les cas de toxémie gravidique n'ont pas été déterminées.

### **Allaitement**

EDECRI<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Si l'administration du médicament est jugée essentielle, la patiente doit cesser d'allaiter.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Des effets tels que faiblesse, crampes musculaires, paresthésie, soif, anorexie et signes d'hyponatrémie, d'hypokaliémie et/ou d'alcalose par hypochlorémie peuvent survenir à la suite d'une diurèse brusque ou excessive et peuvent être accentués par un régime hyposodé rigoureux. On a rarement observé la tétanie après une forte diurèse. **Au cours d'un traitement par l'acide éthacrynique, il est souvent nécessaire d'assouplir le régime hyposodé et d'administrer un supplément de chlorure de potassium.**

Lorsqu'on entrevoit la possibilité d'une alcalose métabolique, dans les cas de cirrhose avec ascite par exemple, l'administration de chlorure de potassium seul ou en association avec un agent d'épargne potassique, avant et pendant toute la durée du traitement par l'acide éthacrynique, peut atténuer ou prévenir l'hypokaliémie. En raison du risque d'hyperkaliémie, il faut surveiller constamment l'équilibre électrolytique lorsqu'on utilise un agent d'épargne potassique.

Ce diurétique a provoqué chez quelques patients une diarrhée aqueuse grave. On doit, dans ces cas, cesser le traitement de façon définitive.

EDECIN<sup>®</sup> (acide éthacrynique) n'altère que peu sinon pas du tout la filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal, sauf lorsque le volume plasmatique est fortement diminué à cause d'une diurèse rapide. Une augmentation passagère du taux d'azote uréique sérique peut survenir, mais elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

On a observé la surdité, des acouphènes, des vertiges ainsi qu'une sensation de plénitude dans les oreilles, surtout chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave. Le plus souvent, ces symptômes se produisaient après l'administration du médicament par voie intraveineuse ou à des doses supérieures à celles recommandées. La surdité était habituellement réversible et de courte durée (de 1 à 24 heures). Toutefois, chez certains des sujets dont l'état était critique, la surdité a été permanente. Un certain nombre de ces patients prenaient en même temps des médicaments dont les effets ototoxiques étaient connus.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Antihypertenseurs**

L'efficacité et l'innocuité de l'acide éthacrynique dans le traitement de l'hypertension n'ont pas été établies. Cependant, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des antihypertenseurs administrés en concomitance.

L'ajout de l'acide éthacrynique au traitement antihypertenseur peut provoquer l'hypertension orthostatique.

**Antibiotiques**

EDECRIN<sup>®</sup> peut accroître le potentiel ototoxique d'autres médicaments tels que les aminosides. Il faut donc éviter l'usage concomitant de ces médicaments.

**Warfarine**

On a noté qu'un certain nombre de médicaments, dont l'acide éthacrynique, délogeaient la warfarine des protéines plasmatiques; il peut donc être nécessaire de réduire la posologie habituelle des anticoagulants chez les patients qui reçoivent l'acide éthacrynique en association.

**Lithium**

En règle générale, on doit éviter d'administrer du lithium en même temps que des diurétiques, car ces agents réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui accroît de façon marquée le risque d'effets toxiques du lithium.

**Corticostéroïdes**

EDECRIN<sup>®</sup> peut augmenter le risque d'hémorragie gastrique associé aux corticostéroïdes.

**Patients atteints de troubles particuliers**

Les patients qui présentent un œdème réfractaire, ceux qui ont des antécédents d'aldostéronisme de divers degrés et ceux qui prennent des stéroïdes pouvant provoquer une déplétion potassique sont prédisposés à l'hypokaliémie. Ces facteurs peuvent augmenter la toxicité des dérivés digitaliques ou entraîner un coma hépatique chez des patients souffrant d'une affection hépatique à un stade avancé. Un supplément de potassium peut donc être nécessaire chez ces patients.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Tractus gastro-intestinal**

Anorexie, malaise, gêne ou douleur abdominale, dysphagie, nausées, vomissements et diarrhée. Chez quelques patients, on a signalé l'apparition d'une diarrhée aqueuse et abondante, des saignements gastro-intestinaux et une pancréatite aiguë.

### **Métabolisme**

Hyperuricémie réversible, diminution de l'excrétion urinaire d'urates et hyperglycémie ont été signalées. Le médicament a déjà déclenché des crises aiguës de goutte. Dans de rares cas, on a observé une hypoglycémie symptomatique aiguë avec convulsions, un ictère et des résultats anormaux aux épreuves d'exploration de la fonction hépatocellulaire.

### **Sang**

Agranulocytose, neutropénie grave, thrombopénie et purpura de Schönlein-Henoch ont été rarement signalés.

### **Cinq sens**

Vertiges, surdité et acouphènes, sensation de plénitude dans les oreilles et vue brouillée sont survenus (voir PRÉCAUTIONS).

### **Système nerveux central**

Fatigue, appréhension et confusion.

### **Autres**

Éruptions cutanées, céphalées, fièvre, frissons et hématurie

L'éthacrynate de sodium a parfois causé une irritation et de la douleur au point d'injection; on n'a signalé que de rares cas de thrombophlébite localisée.

Le décès pouvant avoir un lien possible avec le médicament est survenu chez un certain nombre de patients dont l'état était critique et qui n'avaient pas répondu à d'autres diurétiques. Ces patients appartenaient en général à deux catégories : (1) patients souffrant de maladies myocardiques graves traitées au moyen de dérivés digitaliques qui ont probablement manifesté une hypokaliémie aiguë avec arythmies d'issue fatale; (2) patients atteints d'une cirrhose avec ascite, fortement décompensée et accompagnée ou non d'encéphalopathie, présentant un déséquilibre électrolytique et qui sont décédés en raison d'une intensification de cette anomalie électrolytique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**La posologie doit être établie avec soin afin de prévenir une perte de liquides ou d'électrolytes plus rapide ou plus considérable qu'il n'est indiqué ou nécessaire.** L'importance de la diurèse et de la natriurèse est en grande partie proportionnelle à la quantité de liquides accumulés dans l'organisme du patient. De même, la quantité de potassium excrétée dépend, dans une large mesure, de la présence et de la gravité de l'aldostéronisme.

### **Voie orale**

Il n'est pas recommandé de fractionner les comprimés d'EDECRI<sup>®</sup> à 25 mg.

### **Posologie : Pour déclencher la diurèse**

#### **Adultes**

On recommande la plus petite dose permettant de produire une perte de poids graduelle (environ 0,5 à 1 kg par jour).

Des doses de 50 à 100 mg suffisent habituellement pour déclencher la diurèse chez l'adulte. Une fois cet effet obtenu, on peut administrer la dose minimale efficace (de 50 à 200 mg par jour, en général) selon un schéma posologique continu ou intermittent. On augmente habituellement la dose par paliers de 25 à 50 mg pour éviter de perturber l'excrétion hydrique et électrolytique.

Il faut peser le patient dans des conditions identiques avant l'administration du diurétique et pendant le traitement initial. En modifiant légèrement les doses, il est possible de prévenir une diurèse massive.

Le schéma posologique ci-dessous peut aider à déterminer la dose minimale efficace.

1<sup>er</sup> jour - 50 mg (dose unique) après un repas.

2<sup>e</sup> jour - 50 mg, 2 fois par jour, après un repas, si besoin est.

3<sup>e</sup> jour - 100 mg le matin et de 50 à 100 mg après le repas de l'après-midi ou du soir, selon la réponse obtenue avec la dose du matin.

Des doses d'attaque et d'entretien allant jusqu'à 200 mg, 2 fois par jour, peuvent être nécessaires dans certains cas. Ces fortes doses, que l'on atteint graduellement, sont le plus souvent nécessaires chez les patients présentant un œdème grave réfractaire.

### **Enfants**

La dose initiale est de 25 mg. Pour obtenir la dose d'entretien efficace, il faut faire preuve de prudence et augmenter graduellement la dose par paliers de 25 mg. La posologie chez les nourrissons n'a pas été déterminée.

### **Traitement d'entretien**

Lorsque le patient a retrouvé son « poids normal sans œdème », on peut habituellement diminuer la dose et la fréquence d'administration.

**EDECRI<sup>®</sup> (comprimés d'acide éthacrynique, USP) peut être administré de façon intermittente après une diurèse efficace obtenue avec le schéma posologique indiqué ci-dessus.** Le médicament peut être administré tous les deux jours ou pendant des périodes de traitement plus longues, entrecoupées de périodes d'arrêt. Une posologie intermittente donne le temps nécessaire pour corriger tout déséquilibre électrolytique et peut entraîner une réponse diurétique plus efficace.

La perte de chlorure provoquée par ce produit peut entraîner la rétention de bicarbonate et une alcalose métabolique, qui peuvent être corrigées par l'administration de chlorure (chlorure d'ammonium ou d'arginine). Il ne faut pas administrer de chlorure d'ammonium aux patients cirrhotiques.

L'administration concomitante de l'acide éthacrynique et d'autres diurétiques entraîne des effets additifs. Afin de maintenir le poids normal des patients, on peut ajouter de faibles doses d'acide éthacrynique aux diurétiques qu'ils prennent déjà. Ce médicament peut potentialiser l'activité des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et augmenter ainsi la natriurèse et la kaliurèse. Par conséquent, lors de l'ajout d'acide éthacrynique, la dose initiale devrait être de 25 mg et l'augmentation de la dose devrait se faire par paliers de 25 mg afin d'éviter une déplétion des électrolytes. Il est rare que les patients qui n'ont pas répondu à l'acide éthacrynique répondent à des produits plus anciens.

Bien que de nombreux patients n'aient pas besoin d'un supplément de potassium, l'administration de chlorure de potassium ou d'un agent d'épargne potassique, ou des deux, est souhaitable pendant un traitement par l'acide éthacrynique, en particulier chez les sujets atteints de cirrhose ou d'un syndrome néphrotique et chez ceux recevant des dérivés digitaliques.

L'assouplissement du régime hyposodé prévient habituellement l'apparition d'une hyponatrémie ou d'une hypochlorémie. Lors d'un traitement par l'acide éthacrynique, la restriction sodée peut être moins rigoureuse que dans le cas des autres diurétiques. Toutefois, chez les patients cirrhotiques, une restriction sodée au moins modérée pourrait être maintenue pendant le traitement par des diurétiques.

#### **Voie intraveineuse**

EDECIN<sup>®</sup> Sodium (éthacrynate de sodium pour injection, USP) administré par voie intraveineuse est recommandé lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible et dans certains cas d'urgence tels qu'en présence d'œdème pulmonaire aigu.

La dose habituelle par voie intraveineuse chez l'adulte de poids moyen est de 50 mg, ou de 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel. Une seule dose suffit généralement; il peut parfois être nécessaire d'administrer une seconde dose à un autre point d'injection afin d'éviter une thrombophlébite. On a déjà administré par voie intraveineuse une dose unique de 100 mg, dans certains cas critiques. Le manque de données concernant l'utilisation chez les enfants ne permet pas de faire des recommandations pour cette population.

La solution peut être administrée lentement, par perfusion goutte-à-goutte ou par injection intraveineuse directe pendant plusieurs minutes.

Il ne faut pas administrer l'éthacrynate de sodium par voie sous-cutanée ou intramusculaire à cause de la douleur et de l'irritation locales qui peuvent en résulter.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### I. SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune :** acide éthacrynique

éthacrynate de sodium

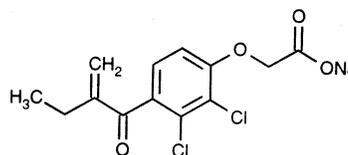
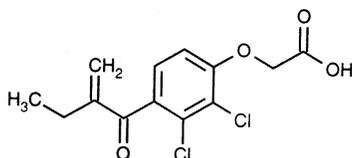
**Noms chimiques :** acide acétique [2,3-dichloro-4-(2-méthylènebutyryl) phénoxy]

acétate de sodium [2,3-dichloro-4-(2-méthylènebutyryl) phénoxy]

**Formule moléculaire :**  $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$

$C_{13}H_{11}Cl_2NaO_4$

**Formule développée :**



**Poids moléculaire :** 303,14

325,12

**Descriptions :**

L'acide éthacrynique est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il n'est que très légèrement soluble dans l'eau, mais il est soluble dans la plupart des solvants organiques tels que l'alcool, le chloroforme et le benzène.

Une fraction de 7 % du sel de sodium de l'acide éthacrynique est soluble dans l'eau à 25 °C. Les solutions de sel de sodium sont relativement stables à un pH de 7 environ et à la température ambiante pendant de courtes périodes de temps, mais lorsque le pH et/ou la température augmentent, les solutions sont moins stables.

## II. COMPOSITION

- Comprimés d'EDECRI<sup>®</sup>

Chaque comprimé pour administration par voie orale renferme 25 mg d'acide éthacrynique et les ingrédients non médicinaux suivants : silice sublimée, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium et talc. Il n'est pas recommandé de fractionner les comprimés EDECRI<sup>®</sup> à 25 mg.

- EDECRI<sup>®</sup> SODIUM pour injection

Chaque fiole renferme :

Éthacrynate de sodium équivalent à l'acide éthacrynique..... 50 mg

Ingrédients non médicinaux :

Mannitol..... 62,5 mg

### Solutions reconstituées

Pour reconstituer la poudre sèche, ajouter au contenu de la fiole 50 mL de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium pour injection. Il peut arriver que certaines solutions de dextrose à 5 % aient un pH faible (soit inférieur à 5); les solutions préparées avec un tel diluant peuvent avoir un aspect trouble ou opalescent. L'administration par voie intraveineuse de telles solutions n'est pas recommandée.

### Produits pour usage parentéral

Ne pas mélanger cette solution avec du sang entier ou des dérivés du sang. Étant donné qu'elle ne contient aucun agent de conservation, la solution pour injection doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Jeter toute solution inutilisée.

## III. STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Les comprimés EDECRI<sup>®</sup> doivent être conservés dans leur contenant hermétiquement fermé à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

## PRÉSENTATION

Chaque comprimé EDECRI<sup>®</sup> (acide éthacrynique) blanc et rainuré, portant l'inscription VRX 205 d'un côté et EDECRI de l'autre, renferme 25 mg d'acide

éthacrynique, USP. EDECRIN<sup>®</sup> est présenté en flacons de polyéthylène de haute densité de 100 comprimés. Il n'est pas recommandé de fractionner les comprimés EDECRIN<sup>®</sup> à 25 mg.

EDECRIN<sup>®</sup> Sodium (éthacrynate de sodium pour injection, USP) est une substance blanche sèche sous forme de bloc ou de poudre. Il est présenté en fioles renfermant de l'éthacrynate de sodium équivalent à 50 mg d'acide éthacrynique.

### **PHARMACOLOGIE**

Tant chez l'animal que chez l'homme, l'acide éthacrynique entraîne une augmentation marquée de l'excrétion du sel et de l'eau en présence d'hydropénie et d'hydratation. Les études expérimentales révèlent que l'acide éthacrynique altère les mécanismes de dilution et de concentration du rein. En inhibant la réabsorption active du sodium, vraisemblablement dans la branche ascendante de l'anse de Henle de même qu'ailleurs dans le néphron, il inhibe de façon réversible le mécanisme de dilution et abaisse le gradient osmotique accru du rein, du cortex à la substance médullaire. Le mécanisme de concentration du néphron plus distal, qui dépend de ce gradient osmotique, de la lumière à l'interstitium de la partie médullaire du rein, est également affaibli. L'effet net est l'excrétion de grandes quantités d'urine presque iso-osmotique. Cet effet sur les reins diffère énormément de l'effet des diurétiques thiazidiques, des composés mercuriels ou d'autres diurétiques et illustre le mode d'action exclusif de l'acide éthacrynique.

Chez le chien, l'acide éthacrynique entraîne une excrétion maximale du sodium qui est beaucoup plus importante que celle entraînée par les agents thiazidiques. Par exemple, des doses moyennes d'acide éthacrynique administrées par voie intraveineuse (sous forme de solution de sel de sodium) provoquent en général l'excrétion d'une quantité de sodium de plus de 1 000 microéquivalents/minute, alors que l'hydrochlorothiazide, même à la dose maximale efficace, a rarement entraîné l'excrétion de 500 microéquivalents/minute de sodium chez les animaux qui n'avaient pas reçu au préalable de supplément de sel. L'acide éthacrynique a déclenché une excrétion du chlorure dont l'importance était au moins égale à celle du

sodium. Au contraire, les agents thiazidiques ont tendance, particulièrement à des doses élevées, à accroître l'excrétion de bicarbonate et de chlorure de même que de sodium. Il est particulièrement intéressant de noter que des doses intraveineuses d'acide éthacrynique (sous forme de solution de sel de sodium) capables de provoquer un taux d'excrétion maximal de sodium plusieurs fois plus important que celui entraîné par une dose maximale d'hydrochlorothiazide sont associées à un effet kaliurétique équivalent. L'administration par voie orale d'acide éthacrynique à des chiens a entraîné une salurèse plus importante que la salurèse maximale liée à l'hydrochlorothiazide.

Tant chez les chiens acidotiques qu'alcalotiques, l'injection par voie intraveineuse d'acide éthacrynique (sous forme de solution de sel de sodium) a entraîné une excrétion d'égale importance de sodium et de chlorure. Il a aussi entraîné une augmentation, bien que moins importante, de l'excrétion de potassium. Le taux de filtration glomérulaire a été légèrement réduit en raison de l'hypovolémie causée par la diurèse marquée.

Lors d'études rigoureusement contrôlées menées chez l'animal et chez l'homme, ce composé a entraîné un taux d'excrétion de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  plus favorable que les diurétiques thiazidiques.

Après l'ajout de l'acide éthacrynique (sous forme de solution de sel de sodium) à une perfusion d'hydrochlorothiazide chez le chien, on a noté une augmentation très marquée de l'excrétion de sodium, de chlorure et d'urine. On a aussi observé une augmentation de l'excrétion de potassium, mais de façon moins proportionnelle. Les effets diurétiques et salidiurétiques de doses moyennes d'acide éthacrynique et d'hydrochlorothiazide, administrées par voie orale en monothérapie et en association, ont été étudiés chez l'homme et le chien en bonne santé. Les effets, particulièrement l'excrétion de sodium, de ces médicaments administrés en association ont été plus importants que les effets prévus de chacun d'entre eux administré seul. L'acide éthacrynique peut, semble-t-il, inhiber un aspect de la réabsorption du sodium qui n'est pas modifié par les agents thiazidiques.

## TOXICOLOGIE

L'acide éthacrynique entraîne une toxicité aiguë modérée chez la souris, la DL<sub>50</sub> étant d'environ 600 mg/kg, lorsqu'il est administré par voie orale et d'environ 200 mg/kg, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse sous forme de solution de sel de sodium. Le composé est un peu moins toxique chez le rat, la DL<sub>50</sub> après administration par voie orale chez les ratons sevrés et les rats adultes (mâles et femelles) étant de 1 000 à 1 200 mg/kg. La DL<sub>50</sub> aiguë après administration par voie orale chez les lapins et les cobayes était d'environ 450 mg/kg.

Lors des études de longue durée menées chez les rats, qui en général ne répondaient pas aux effets salidiurétiques de l'acide éthacrynique, les doses orales tolérées, administrées dans les aliments pendant 18 mois, allaient jusqu'à environ 80 mg/kg/jour. Lorsque l'acide éthacrynique était administré par gavage, sous forme de suspension de méthylcellulose, à des doses de 5 à 400 mg/kg/jour, on a parfois observé une nécrose superficielle de la muqueuse dans la partie squameuse de l'estomac chez les rats qui ont reçu des doses de 10, de 100, de 200 et de 400 mg/kg/jour, mais non chez ceux ayant reçu des doses de 5, de 25 ou de 50 mg/kg/jour. De tels changements n'ont pas été signalés lorsque le médicament a été intégré à l'alimentation des rats pendant 18 mois, bien qu'un rat ayant reçu la dose moyenne (15 mg/kg/jour) ait présenté de petits ulcères dans la partie glandulaire de l'estomac, ulcères considérés comme étant liés au traitement. Aucun autre changement histomorphologique lié au traitement n'a été signalé dans d'autres tissus lors de l'une ou l'autre des études menées sur la toxicité de l'agent administré par voie orale.

Les chiens, très sensibles à l'effet salidiurétique du médicament, ont toléré des doses fractionnées allant de 10 à 15 mg/kg/jour, administrées pendant 1 an. Chez les chiens, on a observé une plus grande tolérance lors de l'administration d'une seule dose par jour de 30 mg/kg lorsqu'on ajoutait du chlorure de sodium à l'eau d'abreuvement, ce qui indique que la toxicité de l'acide éthacrynique chez le chien était principalement attribuable à un déséquilibre électrolytique provoqué par les propriétés pharmacodynamiques inhérentes de l'agent plutôt que par un effet

toxique direct. On n'a pas observé de changement hématologique, biochimique ou histomorphologique lors des études de longue durée, sauf ceux attribuables à l'effet salidiurétique, à des doses fractionnées allant jusqu'à 10 mg/kg/jour ou à des doses uniques de 30 mg/kg/jour dans un soluté physiologique. Lors de l'administration de 10 mg/kg/jour (en une seule dose) ou de doses plus importantes (fractionnées ou en une seule dose sans soluté physiologique), certains animaux ont présenté un déséquilibre électrolytique marqué et une déshydratation. Parmi ces animaux, ceux qui sont morts ou qui ont été sacrifiés en raison de leur piètre état, ont présenté une hémorragie de la muqueuse de la vésicule biliaire et, plus rarement, de la trachée et de l'endocarde. L'hémorragie de la vésicule biliaire et les rares kystes muqueux observés n'étaient pas liés aux propriétés irritantes du médicament, puisque les doses de 30 mg/kg/jour administrées avec un soluté physiologique n'ont pas entraîné de changements similaires. Le seul signe d'irritation gastro-intestinale chez le chien a été un rare d'érythème sur le duodénum chez les animaux qui n'ont pas reçu de soluté physiologique.

On n'a pas observé de lésions gastro-intestinales chez les chiens qui ont reçu une seule dose quotidienne de 30 mg/kg avec un soluté physiologique pendant 6 mois. Lors de cette étude, on n'a pas observé de changements histomorphologiques qui pourraient être directement attribuables à un effet indésirable de l'acide éthacrynique.

Les études de reproduction menées sur l'administration de l'acide éthacrynique chez la souris, le rat, le lapin et le chien n'ont révélé aucun changement lié au médicament sur la capacité de reproduction ou le développement des fœtus chez ces espèces.

**RÉFÉRENCES**

1. Baer JE, Michaelson JK, McKinstry DN, Beyer KH. A new class of diuretic-saluretic agents, the alpha, beta-unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;115:87-90.
2. Cannon PJ, Ames RP, Laragh JH. Methylene-butyryl phenoxyacetic acid: Novel and potent natriuretic and diuretic agent. *J Am Med Assoc* 1963;185:854-63.
3. Cannon PJ, Heinemann HO, Stason WB, Laragh JH. Ethacrynic acid: effectiveness and mode of diuretic action in man. *Circulation* 1965;31:5-18.
4. Cannon PJ, Heinemann HO, Albert MS, Laragh JH, Winters RW. "Contraction" alkalosis after diuresis of edematous patients with ethacrynic acid. *Ann Intern Med* 1965;62: 979-90.
5. Edwards KDG, Sinnott P, Steward JH. Ethacrynic acid: assessment of saluretic and diuretic potency in patients with severe chronic renal failure. *Med J Aust* 1967;1: 275-81.
6. Goldberg M, McCurdy DK, Foltz EL, Bluemie LW Jr. Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanisms: evidence for site of action in the loop of Henle. *J Clin Invest* 1964;43: 201-6.
7. Goldberg M. Ethacrynic acid. Site and mode of action. *Ann NY Acad Sci* 1966;139:443-52.
8. Ledingham JGG, Bayliss RIS. Metabolic effects and site of action of ethacrynic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6: 474-85.
9. Nash HL, Fitz AE, Wilson WR, Kirkendall WM, Kioschos JM. Cardiorenal hemodynamic effects of ethacrynic acid. *Am Heart J* 1966;71:153-65.
10. Zatuchni J. The diuretic effects of intravenously administered ethacrynic acid. *Am J Med Sci* 1966;252:162-70.