

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrÉTHACRYNATE DE SODIUM POUR INJECTION

Norme maison

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

Pour administration intraveineuse

Agent salurétique et diurétique

Endo Par Innovation Company, LLC
6 Ram Ridge Road, Chestnut Ridge,
New-York 10977, USA

Date de préparation :
30 juillet 2018

Importé / Distribué par :
Laboratoires Paladin
100 boulevard Alexis-Nihon, bureau 600
Saint-Laurent, Québec, Canada
H4M 2P2

version 1.0

Numéro de contrôle de la présentation : 209656

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ...	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE.....	16
RÉFÉRENCES.....	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES	
MÉDICAMENTS.....	20

PrÉTHACRYNATE DE SODIUM POUR INJECTION

Norme maison

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Injection / Éthacrynate de sodium équivalent à 50 mg d'acide éthacrynique	Mannitol

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Éthacrynate de sodium pour injection est particulièrement utile chez les patients qui ne répondent pas aux diurétiques couramment utilisés.

L'acide éthacrynique s'est révélé utile dans le traitement des affections suivantes :

Insuffisance cardiaque congestive
Œdème pulmonaire aigu
Œdème rénal (syndrome néphrotique)
Cirrhose hépatique avec ascite

La majorité des patients ayant participé aux études jusqu'à ce jour était réfractaire, 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 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'éthacrynate de sodium. 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.

Éthacrynate de sodium pour injection 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'hypoprotéïnémie 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 Éthacrynate de sodium pour injection 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.

Pédiatrie (> 2 ans)

L'acide éthacrynique s'est révélé utile dans le traitement du syndrome néphrotique chez les patients du groupe d'âge pédiatrique. Le traitement, de courte durée dans la plupart des cas, a été administré à des patients hospitalisés réfractaires à d'autres traitements. Le médicament a aussi produit des résultats chez des patients pédiatriques souffrant de cardiopathie congénitale.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou du composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- 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.
- Tant que l'expérience chez le nourrisson n'est pas accumulée, une thérapie avec de l'acide éthacrynique par voie parentérale est contre-indiquée.

(Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes, Femmes qui allaitent et Nourrissons**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Éthacrynate de sodium pour injection 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.

Généralités

Des effets tels que faiblesse, crampes musculaires, paresthésie, soif, anorexie et signes d'hyponatémie, 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.**

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.

Cardiovasculaire

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.

Oreille/nez/gorge

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.

Endocrinien et métabolisme

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.

Gastro-intestinal

L'acide éthacrynique a provoqué chez quelques patients une diarrhée aqueuse grave. On doit, dans ce cas, cesser le traitement de façon définitive.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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.

Rénal

Éthacrynate de sodium pour injection 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.

Populations particulières

Femmes enceintes : Éthacrynate de sodium pour injection 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.

Femmes qui allaitent : Éthacrynate de sodium pour injection est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Si l'administration du médicament est jugée essentielle, la patiente doit cesser d'allaiter.

Nourrissons (< 2 ans) : L'information chez les nourrissons est insuffisante pour recommander un traitement par l'acide éthacrynique chez ces patients.

Surveillance et essais de laboratoire :

Dès le début du traitement avec l'Éthacrynate de sodium pour injection, on doit monitorer fréquemment les niveaux des électrolytes, du CO₂ et de l'azote uréique du sang et s'assurer de leurs niveaux à intervalles réguliers durant la diurèse. On recommande également d'effectuer au départ du traitement avec l'Éthacrynate de sodium pour injection une mesure des électrolytes et une exploration fonctionnelle des reins lorsqu'on soupçonne une anomalie. Il faut corriger toute anomalie de l'équilibre électrolytique ou interrompre temporairement le traitement.

EFFETS INDESIRABLES

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 **MISE EN GARDE ET 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 une 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.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

Éthacrynate de sodium pour injection 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

Éthacrynate de sodium pour injection 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.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec les essais de laboratoire n'a été établie.

Interaction entre le médicament et le style de vie

Aucune interaction avec le style de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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.

Éthacrynate de sodium pour injection 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 par 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 patients pédiatriques ne permet pas de faire des recommandations pour cette population.

La solution peut être administrée lentement dans la tubulure d'une perfusion continue 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.

Reconstitution:

Pour reconstituer la poudre sèche, ajouter au contenu de la fiole 50 mL de chlorure de sodium pour injection ou de dextrose à 5 % 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.

Avant l'administration, la solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour la clarté, la présence de particules, de précipité, de décoloration et de fuites. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être utilisées.

Taille de la fiole	Volume du diluant a ajouté -à la fiole	Volume approximativement disponible	Concentration nominale par mL
50 mg	50 mL	50 mL	1 mg / mL

Ne pas mélanger cette solution avec du sang total ou des dérivés du sang.

Lorsqu'il est reconstitué dans du chlorure de sodium pour injection ou de dextrose à 5 % pour injection, l'Éthacrynate de sodium pour injection reste stable durant 24 heures lorsqu'il est conservé à température ambiante. La solution reconstituée ne doit pas être utilisée après cette période. L'Éthacrynate de sodium pour injection est une fiole à dose unique qui ne contient pas d'agent de conservation; par conséquent, il faut maintenir des conditions stériles et utiliser la solution dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Toute solution inutilisée doit être jetée.

SURDOSAGE

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Éthacrynate de sodium pour injection est un salidiurétique puissant à action rapide. Sur le plan chimique, il n'est apparenté à aucun autre diurétique. Une fois reconstituée en solution, la poudre lyophilisée d'éthacrynate sodique prend sa forme active d'acide éthacrynique. 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 de l'acide éthacrynique 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) **Le schéma d'excrétion d'électrolytes diffère de celui 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 5 minutes suivant l'injection par voie intraveineuse.
- (4) **Sa tendance à se lier au sulfhydryle** diffère à certains égards, de celle des composés organomercuriels. Il n'agit pas par inhibition de l'anhydrase carbonique.
- (5) **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.

ENTREPOSAGE ET STABILITE

Matériau sec (forme en bloc ou de poudre)

Éthacrynate de sodium pour injection doit être conservé à température ambiante (15° C - 30° C).

Solution reconstituée

Une fois reconstitué, l'Éthacrynate de sodium pour injection reste stable durant 24 heures lorsque conservé à température ambiante. La solution reconstituée ne doit pas être utilisée après cette période.

INSTRUCTIONS PARTICULIERES DE MANIPULATION

Éthacrynate de sodium pour injection ne doit pas être utilisé après la date d'expiration.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Éthacrynate de sodium pour injection est une substance blanche sèche sous forme de bloc ou de poudre. Il est disponible en fiole de verre transparent de 50 mL avec un bouchon en caoutchouc siliconé scellé par une coque en aluminium avec une capsule amovible.

Chaque fiole d'Éthacrynate de sodium pour injection renferme :

Ingrédient médicinal :

Éthacrynate de sodium équivalent à l'acide éthacrynique 50 mg

Ingrédient non médicinal :

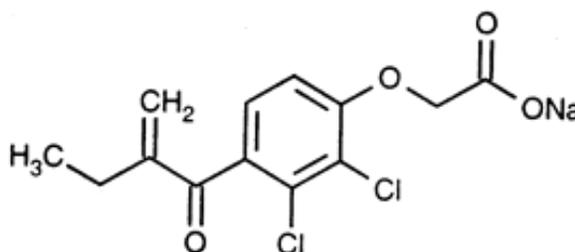
Mannitol 62,5 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : éthacrynate de sodium
- Noms chimiques : acétate de sodium [2,3-dichloro- 4-(2-méthylènebutyryl) phénoxy]
- Formule moléculaire : $C_{13}H_{11}Cl_2NaO_4$
- Masse moléculaire : 325.12 g/mol
- Formule développée :



Propriétés physicochimiques: 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 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 Na^+/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

TOXICITÉ AIGUË

L'acide éthacrynique entraîne une toxicité aiguë modérée chez la souris, la DL₅₀ 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 DL₅₀ après administration par voie orale chez les rats sevrés et les rats adultes (mâles et femelles) étant de 1 000 à 1 200 mg/kg. La DL₅₀ aiguë après administration par voie orale chez les lapins et les cobayes était d'environ 450 mg/kg.

TABEAU 1: Valeurs DL₅₀

Voie d'administration	Souris	Rats (ratons sevrés et rats adultes mâles et femelles)	Lapins	Cobayes
oral (comme l'acide éthacrynique)	600 mg/kg	1 000 à 1 200 mg/kg	450 mg/kg	450 mg/kg
intraveineux (comme l'éthacrynate de sodium)	200 mg/kg			

TOXICITÉ CHRONIQUE

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.

TABLEAU 2: Toxicité chronique

Espèces	Voie d'administration	Dose	Durée	Résultats
Rats	Oral	80 mg/kg/day	18 mois	La dose a été tolérée. Aucun effet vu.
	Gavage	5 à 400 mg/kg/jour		Doses de 10, 100, 200 et 400 mg/kg/jour: Une nécrose muqueuse superficielle a été observée dans la partie squameuse de l'estomac de rats occasionnels. Doses de 5, 25 ou 50 mg/kg/jour: Aucun effet observé.
Chiens	Oral	10 à 15 mg/kg/jour (en dose divisée)	1 an	La dose a été tolérée. Aucun changement hématologique, biochimique ou histomorphologique observé. Certains animaux présentaient un déséquilibre électrolytique marqué et une déshydratation. Les chiens qui sont morts ou sacrifiés ont présenté une hémorragie de la muqueuse de la vésicule biliaire et, rarement, de la trachée et de l'endocarde.
	Oral	30 mg/kg/jour (en dose unique) avec du NaCl ajouté à l'eau potable	1 an	La dose a été tolérée. Aucun changement hématologique, biochimique ou histomorphologique observé. Certains animaux présentaient un déséquilibre électrolytique marqué et une déshydratation.
	Oral	30 mg/kg/jour avec du NaCl ajouté à l'eau potable	6 mois	Aucun changement histomorphologique et aucune lésion gastro-intestinale ont été observés.

REPRODUCTION

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.
11. Product Monograph: Sodium Edecrin® (ethacrynate sodium for injection, USP), Valeant Canada LP, Montreal, Quebec, September 26, 2014.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrÉTHACRYNATE DE SODIUM POUR INJECTION

Norme maison

Lisez attentivement ce qui suit. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'Éthacrynate de sodium pour injection.

Pourquoi l'Éthacrynate de sodium pour injection est-il utilisé?

- Augmentation de la fréquence de miction (diurétique).
- Diminution de l'enflure causée par une rétention d'eau (œdème) due à une insuffisance cardiaque ou une maladie hépatique ou rénale.

Comment l'Éthacrynate de sodium pour injection agit-il?

L'éthacrynate de sodium agit sur vos reins en bloquant ses mécanismes de réabsorption de sodium et de chlorure, favorisant ainsi à une formation d'urine abondante.

Quels sont les ingrédients de l'Éthacrynate de sodium pour injection?

Ingrédient médicamenteux : Éthacrynate de sodium

Ingrédient non médicamenteux : Mannitol

L'Éthacrynate de sodium pour injection est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Flacon contenant 50 mg d'acide éthacrynique sous sa forme de sel de sodium.

Ne prenez pas l'Éthacrynate de sodium pour injection si :

- Vous êtes allergique à l'éthacrynate de sodium ou l'acide éthacrynique ou à tout autre ingrédient listé dans la section ci-dessus à la mention « Ingrédient non médicamenteux » de l'Éthacrynate de sodium pour injection.
- Vous n'urinez plus.
- Vous développez une condition médicale appelée azotémie (niveaux anormalement élevés de composés azotés dans le sang) ou vous évacuez moins de 400 millilitres d'urine par jour.
- Vous êtes un nourrisson.

Voir aussi les mises en garde pour les femmes enceintes et les femmes qui allaitent.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir l'Éthacrynate de sodium pour injection, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- devez suivre un régime pauvre en sel. **Lors d'un traitement à l'acide éthacrynique, votre médecin pourrait changer votre consommation de sel et recommander des suppléments potassiques;**
- souffrez d'une maladie hépatique telle que la cirrhose;
- présentez des signes d'hyperaldostéronisme (excès d'aldostérone produit par les glandes surrénales);
- souffrez de lésions au petit intestin tel rétrécissement du passage ou ulcération;
- souffrez d'une maladie cardiaque;
- utilisez des glucosides digitaliques (un médicament qui aide la contraction cardiaque et contrôle le rythme cardiaque);
- souffrez de problèmes de l'ouïe;
- souffrez d'un déséquilibre ou d'un dérèglement de vos électrolytes (sodium; potassium, chlorure et hydrogène);
- êtes sujet à la diarrhée;
- souffrez de problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

- L'Éthacrynate de sodium pour injection est déconseillé chez les femmes enceintes. Votre médecin décidera si vous devez continuer d'utiliser l'Éthacrynate de sodium pour injection si vous tombez enceinte.
- L'Éthacrynate de sodium pour injection ne doit pas être utilisé si vous êtes une femme allaitante. Si votre médecin considère que l'Éthacrynate de sodium pour injection est essentiel à votre santé, vous devez cesser d'allaiter.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec l'Éthacrynate de sodium pour injection :

- Les médicaments pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée)
- Les antibiotiques
- La Warfarine (fluidifiant sanguin)
- Le Lithium (utilisé dans le traitement de la maladie bipolaire)
- Les Corticostéroïdes (utilisé dans le traitement des douleurs articulaires, des enflures ou d'autres conditions)

Comment prendre l'Éthacrynate de sodium pour injection :

L'Éthacrynate de sodium pour injection sera administré par votre médecin ou infirmière. Ce médicament vous sera transmis lentement par infusion ou directement par injection intraveineuse sur une période de plusieurs minutes.

Dose habituelle :

La dose intraveineuse habituelle pour un adulte de poids moyen est de 50 mg, ou 0,5 à 1 mg par kilogramme de poids corporel. Une seule dose suffit habituellement; cependant occasionnellement, une seconde dose peut s'avérer nécessaire.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu trop d'Éthacrynate de sodium pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'Éthacrynate de sodium pour injection?

Les effets suivants n'incluent pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de l'administration d'Éthacrynate de sodium pour injection. Si vous ressentez un effet secondaire non décrit ici, contactez votre professionnel de la santé. Veuillez aussi vous référer aux **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Gastro-intestinal

Perte d'appétit, malaise, inconfort ou douleur abdominale, difficulté à avaler, nausée, vomissements et diarrhée. Chez quelques patients, des saignements gastro-intestinaux ainsi qu'une inflammation soudaine du pancréas ont été rapportés.

Métabolique

Taux élevé d'acide urique réversible dans le sang, baisse d'excrétion urinaire et des taux élevés de glycémie ont été rapportés. Cas de goutte aiguë accéléré. Des cas rares d'hypoglycémie symptomatique accompagnée de convulsions, jaunisse et des tests fonctionnels hépatiques anormaux ont été rapportés.

Sanguin

Agranulocytose (numération sévèrement basse des globules blancs), numération anormalement basse des globules blancs appelés neutrophiles, baisse du nombre des plaquettes sanguines, et des cas de purpura Hensch-Schönlein (une maladie de peau qui produit des petites hémorragies et des douleurs abdominales et articulaires) ont été rarement rapportés.

Les sens

Des cas de vertige, surdité et « bourdonnement des oreilles », avec une impression d'oreilles bouchées et de vision trouble se sont produits (veuillez-vous référer aux **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Système nerveux central

Fatigue, inquiétude, et confusion.

Autres

Démangeaison, irritation locale, douleur, maux de tête, fièvre, frissons et présence de sang dans l'urine. Un rare cas de thrombophlébite locale (inflammation veineuse due à un caillot sanguin) a été rapporté.

L'usage de diurétiques fut une cause de décès chez certains patients gravement malades. En général, ces patients souffraient d'une maladie cardiaque ou hépatique grave.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE Diarrhée	✓		✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant au numéro sans frais : 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à température ambiante (15° C – 30° C).

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de l'Éthacrynate de sodium pour injection, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou en contactant le distributeur canadien, Laboratoires Paladin, au 1-877-894-6532.

Le présent document a été rédigé par Laboratoires Paladin.

Date de préparation : 30 juillet 2018