

Ethacrynate Sodium for Injection USP

Lyophilized powder for injection, 50 mg equivalent to ethacrynic acid

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Ethacrynic acid is a saluretic-diuretic agent with marked potency and rapid onset of action. It is chemically unrelated to other diuretics. Patients with congestive heart failure (including acute pulmonary edema), renal edema, hepatic cirrhosis with ascites, and other conditions involving fluid retention have responded well to ethacrynic acid.

Ethacrynic acid has the following major characteristics:

- (1) **Water and electrolyte excretion** may be increased several times over that observed with thiazide diuretics. The urinary output is usually dose-dependent and related to the magnitude of fluid accumulation.
- (2) **Electrolyte excretion pattern differs from that of thiazides.** Initially, sodium and chloride excretion is usually substantial, and chloride loss exceeds that of sodium. With prolonged therapy, chloride excretion declines, and potassium and hydrogen ion excretion may increase. In patients with increased diuresis excessive amounts of potassium may be excreted. Ethacrynic acid is effective whether or not there is clinical acidosis or alkalosis.
- (3) **Rapid onset of action** usually is observed within 5 minutes after an intravenous injection.
- (4) **Sulphydryl binding propensity** differs in certain respects from that of the organomercurials. Its mode of action is not by carbonic anhydrase inhibition.
- (5) **Multiple sites of action.** Ethacrynic acid acts on the proximal and distal portions of the tubule, and also on the ascending limb of the loop of Henle.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Ethacrynate Sodium for Injection USP is especially useful in patients unresponsive to the commonly used diuretics.

It has been found useful in the following conditions:

- **Congestive Heart Failure**
- **Acute Pulmonary Edema**
- **Renal Edema (Nephrotic syndrome)**
- **Hepatic Cirrhosis with Ascites**

The majority of patients studied to date have been resistant in some degree to other diuretic agents; the remaining patients received ethacrynic acid as their first diuretic in the treatment of edema or were placed on the drug for comparative evaluations.

Patients with chronic **congestive heart failure**, many of whom were unresponsive to other diuretics, have responded successfully to short or long term therapy. These include patients with arteriosclerotic heart disease, rheumatic heart disease, hypertensive cardiovascular disease, pulmonary heart disease, and congenital heart disease. Long term studies in patients who have received ethacrynic acid for over six months have been in patients with cardiac edema secondary to arteriosclerotic or valvular heart disease. The average duration of these studies has been about nine months.

Patients with **acute pulmonary edema** have responded rapidly to the intravenous use of Ethacrynate Sodium for Injection USP. Clinical improvement is coincidental with the large increases in water and electrolyte excretion usually observed to begin within 5 minutes after injection. Ethacrynate Sodium for Injection USP offers advantages over other diuretics because of its rapid action and effectiveness.

Ethacrynic acid is indicated for patients with the nephrotic syndrome. The greatest experience with this agent in **renal edema** has been in patients with the nephrotic syndrome. Use of the drug in these patients usually has been of short duration, ranging from one to three months, with treatment usually being initiated in the hospital.

Saluresis and diuresis may be achieved in patients unresponsive to other diuretics. Patients whose response to other diuretics has been suboptimal may obtain a greater effect from ethacrynic acid.

As with other diuretics, hypoproteinemia may reduce responsiveness to ethacrynic acid and the use of salt-poor albumin should be considered. In some patients, larger doses may be necessary to produce effective diuresis in renal than in cardiac edema. Ethacrynic acid is effective in many patients who have significant degrees of renal insufficiency. It has little or no effect on renal blood flow except following pronounced reduction in plasma volume when associated with rapid diuresis. The extreme sensitivity of patients with chronic renal failure to alterations in fluid or electrolyte balance dictates careful clinical and laboratory observation when diuretics are used, and these agents must be discontinued immediately if further deterioration in renal function occurs.

For reasons given below, initiation of diuretic therapy with ethacrynic acid in the cirrhotic patient with ascites is best carried out in the hospital. When maintenance therapy has been established, the individual can be satisfactorily followed as an outpatient.

Ethacrynic acid is usually effective in patients with cirrhosis who have ascites. Most studies have been of three months duration or less. Diuresis and saluresis have occurred in previously unresponsive patients. However, cirrhotic patients tolerate poorly acute shifts in electrolyte balance, and potassium excretion is often augmented as a result of associated aldosteronism. Therefore, careful clinical and laboratory observation is essential to avoid serious loss of potassium and chloride ions and the development of metabolic alkalosis, with resultant hepatic encephalopathy. These effects may be minimized by appropriate adjustment of dosage and by the use of supplemental potassium as the chloride with or without a potassium sparing agent (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

A variety of other edematous states have been successfully treated with ethacrynic acid; most of the experience has been of short duration. These include ascites due to malignancy, idiopathic edema, and lymphedema.

Pediatric

Ethacrynic acid has been found useful in patients of the pediatric age group with the nephrotic syndrome. This experience has been mostly of short duration, in hospitalized patients resistant to other therapy. Pediatric patients with congenital heart disease also have responded to this agent. Information in infants is insufficient to recommend therapy with ethacrynic acid.

CONTRAINDICATIONS

All diuretics, including ethacrynic acid, are contraindicated in anuria. If increasing azotemia and/or oliguria occur during treatment of severe, progressive renal disease, the diuretic should be discontinued.

Until further experience in infants is accumulated, therapy with parenteral ethacrynic acid is contraindicated.

(See also **Use in Pregnancy and Nursing Mothers** under **WARNINGS**).

Hypersensitivity to any component of this product.

WARNINGS

Ethacrynic acid is a potent and rapidly-acting diuretic that may lead to excessive diuresis and natriuresis with water depletion and electrolyte imbalance, which may result in hypokalemia or hypochloremic alkalosis with potassium depletion, hydrogen ion loss, and extracellular fluid space contraction. This may occur in patients with marked fluid accumulation or when excessive doses are used, but these adverse

effects may also be encountered in patients with moderate degrees of edema. The safe use of potent diuretics requires careful understanding of their pharmacologic actions and in particular of their mechanism of development of electrolyte imbalance. Close attention should be given to the directions of use and to identification of the individual patient response to the drug.

Frequent serum electrolyte, CO₂, and BUN determinations should be performed early in therapy and periodically thereafter during active diuresis. Baseline determination of electrolytes and renal function before therapy is recommended when pre-existing derangements are suspected. Any electrolyte abnormalities should be corrected or the drug temporarily withdrawn.

Ethacrynic acid should be given with caution to patients with advanced cirrhosis of the liver, particularly those with a history of previous episodes of electrolyte imbalance or hepatic encephalopathy. Like other diuretics it may precipitate hepatic coma and death.

Too vigorous a diuresis, as evidenced by rapid and excessive weight loss, may induce an acute hypotensive episode. In elderly cardiac patients, rapid contraction of plasma volume and the resultant hemoconcentration should be avoided to prevent the development of thromboembolic episodes, such as cerebral vascular thromboses and pulmonary emboli which may be fatal. In patients receiving digitalis glycosides, excessive loss of potassium may precipitate digitalis toxicity. Care should also be exercised in patients receiving potassium-depleting steroids.

The effects of ethacrynic acid on electrolytes are related to its renal pharmacologic activity and are dose-dependent. The possibility of profound electrolyte and water loss may be avoided by weighing the patient throughout the treatment period, by monitoring electrolyte changes, by careful adjustment of dosage, by initiating treatment with small doses, and by using the drug on an intermittent schedule when possible. When excessive diuresis occurs, the drug should be withdrawn until homeostasis is restored. When excessive electrolyte loss occurs, the dosage should be reduced or the drug temporarily withdrawn, and if necessary judicious repletion of losses should be considered.

Avoidance of potassium depletion may be possible by adequate dietary supplementation, intermittent therapy, and when possible by careful liberalization of salt intake. Supplementary potassium chloride may however be required, particularly in cirrhosis or patients with a preexisting degree of aldosteronism.

While potassium supplements may be indicated, there have been numerous reports, published and unpublished, concerning non-specific small bowel lesions, consisting of stenosis with or without ulceration, associated with administration of entericcoated potassium salts alone or with oral diuretics. Surgery was frequently required and deaths have occurred.

Use in Pregnancy

Ethacrynate Sodium for Injection USP is not recommended for use in pregnant patients. Use of the drug in women of the child-bearing age requires that its potential benefits be weighed against the possible hazards to the fetus. The safety and efficacy of the drug in toxemia of pregnancy have not been established.

Nursing Mothers

Ethacrynate Sodium for Injection USP is contraindicated in nursing mothers. If use of the drug is deemed essential, the patient should stop nursing.

PRECAUTIONS

General

Weakness, muscle cramps, paresthesias, thirst, anorexia, and signs of hyponatremia, hypokalemia, and/or hypochloremic alkalosis may occur following vigorous or excessive diuresis and these may be accentuated by rigid salt restriction. Rarely, tetany has been reported following vigorous diuresis. **During therapy with ethacrynic acid, liberalization of salt intake and supplementary potassium chloride are often necessary.**

When metabolic alkalosis may be anticipated, e.g., in cirrhosis with ascites, the use of potassium chloride with or without a potassium sparing agent before and continuously during therapy with ethacrynic acid may mitigate or prevent the hypokalemia. If a potassium sparing agent is used, continued monitoring of electrolytes is still required because of the possible occurrence in this case of hyperkalemia.

In a few patients this diuretic has produced severe, watery diarrhea. If this occurs, it should be discontinued and not readministered.

Ethacrynic acid has little or no effect on glomerular filtration or on renal blood flow, except following pronounced reductions in plasma volume when associated with rapid diuresis. A transient increase in serum urea nitrogen may occur. This is usually reversible when the drug is discontinued.

Deafness, tinnitus, and vertigo with a sense of fullness in the ears have occurred, most frequently in patients with severe impairment of renal function. These symptoms have been associated most often with intravenous administration and with doses in excess of those recommended. The deafness has usually been reversible and of short duration (1 to 24 hours). However, in some critically ill patients the hearing loss has been permanent. A number of these patients were also receiving drugs known to be ototoxic.

Drug Interaction

Anti-hypertensive Agents

The safety and efficacy of ethacrynic acid in hypertension have not been established. However, the dosage of coadministered antihypertensive agents may require adjustment.

Orthostatic hypotension may occur in patients receiving antihypertensive agents when given ethacrynic acid.

Antibiotics

Ethacrynate Sodium for Injection USP may increase the ototoxic potential of other drugs such as aminoglycoside antibiotics. Their concurrent use should be avoided.

Warfarin

A number of drugs, including ethacrynic acid, have been shown to displace warfarin from plasma protein; a reduction in the usual anticoagulant dosage may be required in patients receiving both drugs.

Lithium

Lithium should generally not be given to patients receiving diuretics since diuretics reduce renal clearance of lithium, making the risk of lithium toxicity very high in such patients.

Corticosteroid

Ethacrynate Sodium for Injection USP may increase the risk of gastric hemorrhage associated with corticosteroid treatment.

Patients with Special Diseases and Conditions

Patients with refractory edema or having preexisting degrees of aldosteronism and those receiving potassium depleting steroids are more likely to develop hypokalemia. This may be responsible for increased digitalis toxicity or result in hepatic coma in patients with advanced liver disease. These patients may therefore require potassium supplementation.

ADVERSE REACTIONS

Gastrointestinal

Anorexia, malaise, abdominal discomfort or pain, dysphagia, nausea, vomiting, and diarrhea. In a few patients, watery, profuse diarrhea, gastrointestinal bleeding, and acute pancreatitis has been reported.

Metabolic

Reversible hyperuricemia, decreased urinary urate excretion, and hyperglycemia have been reported. Acute gout has been precipitated. Rarely, acute symptomatic hypoglycemia with convulsions, jaundice, and abnormal tests of hepatocellular function have been reported.

Hematologic

Agranulocytosis, severe neutropenia, thrombocytopenia, and Henoch-Schönlein purpura have been reported rarely.

Special Senses

Vertigo, deafness, and tinnitus with a sense of fullness in the ears and blurred vision have occurred (see **PRECAUTIONS**).

Central Nervous System

Fatigue, apprehension, and confusion.

Other

Skin rash, headache, fever, chills and hematuria.

Ethacrynate sodium occasionally has caused local irritation and pain, and a rare instance of local thrombophlebitis has been reported after its use.

A number of possibly drug-related deaths have occurred in critically ill patients refractory to other diuretics. These generally have fallen into two categories: (1) patients with severe myocardial disease who have been receiving digitalis and presumably developed acute hypokalemia with fatal arrhythmia; (2) patients with severely decompensated hepatic cirrhosis with ascites, with or without accompanying encephalopathy, who were in electrolyte imbalance and died because of intensification of the electrolyte defect.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage must be regulated carefully to prevent a more rapid or substantial loss of fluid or electrolyte than is indicated or necessary. The magnitude of diuresis and natriuresis is largely dependent on the degree of fluid accumulation present in the patient. Similarly, the extent of potassium excretion is determined in large measure by the presence and magnitude of aldosteronism.

Intravenous Use

Ethacrynate Sodium for Injection USP is for intravenous use when oral intake is impractical or in urgent conditions, such as acute pulmonary edema.

The usual intravenous dose for the average sized adult is 50 mg, or 0.5 to 1 mg per kg of body weight. Usually only one dose has been necessary; occasionally a second dose at a new injection site, to avoid possible thrombophlebitis, may be required. A single intravenous dose not exceeding 100 mg has been used in critical situations. Insufficient pediatric experience precludes recommendation for this age group.

The solution may be given slowly through the tubing of a running infusion or by direct intravenous injection over a period of several minutes.

Ethacrynate sodium should not be given subcutaneously or intramuscularly because of local pain and irritation.

Reconstituted Solutions

To reconstitute the dry material, add 50 mL of 5% Dextrose Injection or Sodium Chloride Injection to the vial. Occasionally, some 5% Dextrose Injection solutions may have a low pH (below 5). The resulting solution with such a diluent may be hazy or opalescent. Intravenous use of such a solution is not recommended.

Parenteral Products

Do not mix this solution with whole blood or its derivatives. Because there is no preservative contained in the vial, a fresh solution should be prepared just prior to each administration. Any unused solution should be discarded.

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

COMPOSITION

- Ethacrynate Sodium for Injection USP

Each vial contains:

Ethacrynate sodium (equivalent to 50 mg ethacrynic acid) 53.62 mg

Non-medicinal ingredient:

Mannitol 62.5 mg

STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

Store at 15°C-30°C.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Ethacrynate Sodium for Injection USP should not be used past the expiration date.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Ethacrynate Sodium for Injection USP is a dry white lyophilized powder. It is supplied in vials containing ethacrynate sodium equivalent to 50 mg of ethacrynic acid.

REPORTING SIDE EFFECTS

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals, can be found at: <http://www.sterimaxinc.com> or by contacting the sponsor, SteriMax Inc., at: 1-800-881-3550.

This leaflet was prepared by SteriMax Inc.

Date of Revision: October 30, 2017

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4

1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IIDH000.01

Éthacrynate sodique pour injection USP

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

MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'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 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) L’**excrétion d’électrolytes associée à l’acide éthacrynique 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 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Éthacrynate sodique pour injection USP 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 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 sodique 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. Éthacrynate sodique pour injection USP révèle plus avantageux que d’autres diurétiques en raison de la rapidité de ses effets et de son efficacité.

L'acide éthacrynique 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 d’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 l’acide éthacrynique 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 clinique 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

L'acide éthacrynique 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 patiens.

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 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

L'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 CO₂ 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

Éthacrynate sodique pour injection USP 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

Éthacrynate sodique pour injection USP 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’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**.

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.

L'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

Éthacrynate sodique pour injection USP 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 sodique pour injection USP 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 sodique 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 intraveineuse

Éthacrynate sodique 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 sodique par voie sous-cutanée ou intramusculaire à cause de la douleur et de l’irritation locales qui peuvent en résulter.

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.

SURDOSAGE

<p>Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

COMPOSITION

Éthacrynate sodique pour injection USP

- Chaque fiole renferme :
 - Éthacrynate sodique (équivalent à 50 mg d’acide éthacrynique) 53,62 mg
 - Ingrédient non médicinal :
 - Mannitol 62,5 mg

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver à 15 °C -30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éthacrynate sodique pour injection USP ne doit pas être utilisé après la date d’expiration.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Éthacrynate sodique pour injection USP est une substance blanche sèche sous forme de poudre lyophilisée. Il est présenté en fioles renfermant de l’éthacrynate sodique équivalant à 50 mg d’acide éthacrynique.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d’être associé avec l’utilisation d’un produit de santé par :

- 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
- Téléphonant 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent document ainsi que la monographie complète, préparée à l’intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l’adresse www.sterimaxinc.com ou en communiquant avec le promoteur du produit, Steri*Max* Inc., au 1-800-881-3550.

Cette notice a été prepare par Steri*Max* Inc.

Date de révision : le 30 octobre 2017

Steri*Max* Inc., Oakville, ON L6H 6R4
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IIDH000.01