ANSM - Mis à jour le : 22/04/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amiloride dihydraté..... 5,68 mg
Quantité correspondant à chlorhydrate d'amiloride anhydre..... 5,00 mg
Hydrochlorothiazide..... 50,00 mg

Pour un comprimé de 240 mg.

Excipients à effet notoire : lactose et jaune orangé S (E110).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- ?dèmes d'origine cardiaque.
- Hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Ascite et ?dèmes des cirrhotiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte.
Il convient de dispenser une spécialité sécable lorsque la posologie nécessite une fraction de comprimé.

?dèmes cardiaques

Le traitement doit être débuté à la posologie de 1 ou 2 comprimés par jour.

Cette posologie peut être augmentée mais ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour. La posologie optimale est déterminée en fonction de la réponse diurétique et du taux de potassium sérique. Une fois la diurèse déclenchée, on peut tenter de réduire la posologie en vue d'un traitement d'entretien et administrer le médicament sur un mode discontinu.

Hypertension artérielle

La posologie habituelle est de 1/2 comprimé par jour.

Ascite des cirrhotiques (voir rubrique 4.4)

Le traitement doit être débuté par de petites doses : 1/2 à 1 comprimé par jour. La posologie peut être augmentée progressivement jusqu'au déclenchement d'une diurèse efficace. La posologie d'AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne doit pas dépasser 2 comprimés par jour. La posologie du traitement d'entretien peut être plus faible que celle nécessaire au déclenchement de la diurèse. On peut donc tenter une réduction des doses quotidiennes lorsque le poids du malade s'est stabilisé.

Une progression graduelle de la perte de poids est particulièrement souhaitable chez les cirrhotiques afin de diminuer le risque d'effets secondaires induits par le traitement diurétique.

4.3. Contre-indications

- Hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé (supérieure à 5,5 mmol/litre).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance rénale aiguë ou chronique.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux sulfamides.
- Association au potassium (sels), aux diurétiques hyperkaliémiants sauf s'il existe une hypokaliémie (voir rubrique 4.5).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement (voir rubrique 4.6), en association avec le lithium, les IEC, les inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie), la ciclosporine, le tacrolimus, les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Hyperkaliémie

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (voir également rubrique 4.5).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

- diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ;
- association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ;
- événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de la survenue d'un événement intercurrent.

En cas d'atteinte hépatique les diurétiques thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le diurétique doit immédiatement être interrompu.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux

patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Bien que l'hydrochlorothiazide soit un sulfonamide, seuls des cas isolés associés à l'utilisation de l'association amiloride/hydroclorothiazide ont été rapportés jusqu'à présent. Les symptômes incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent en général dans les heures ou les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte de la vision permanente. Le traitement principal consiste à arrêter aussi rapidement que possible la prise du médicament. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'?dème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, ce médicament doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Liées aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique

- Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubrique 4.8).

- Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue.

Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

- Glycémie

Il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

- Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crises de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

- Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques en particulier ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 200 µmol/l pour un adulte).

Chez le sujet âgé, la fonction rénale évaluée par la clairance calculée de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft, par exemple :

Clcr = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie avec

- l'âge exprimé en années,
- le poids en kg
- la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85. L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

- Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique : les effets indésirables sont plus fréquents chez les cirrhotiques ascitiques, car ces malades supportent mal les modifications de l'équilibre électrolytique et ont déjà souvent une hypokaliémie par hyperaldostéronisme secondaire. On a signalé occasionnellement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, chez des malades traités par le chlorhydrate d'amiloride seul ou par l'hydrochlorothiazide. Chez les cirrhotiques, sous chlorhydrate d'amiloride seul, un ictère associé à l'affection hépatique sous-jacente s'est aggravé dans quelques cas, mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine.

- Acidose respiratoire ou métabolique : la thérapeutique antikalidiurétique ne doit être instituée qu'avec précaution chez des sujets atteints d'affection cardio-respiratoire grave ou de diabète décompensé menacés d'acidose respiratoire ou métabolique.

  Une rupture de l'équilibre acido-basique perturbe le rapport potassium extra cellulaire/potassium intracellulaire et l'apparition d'une acidose peut s'accompagner d'une augmentation rapide de la kaliémie.

- Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été observée au cours d'un traitement par thiazidique.

- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations déconseillées

+Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine)

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ou par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;

- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC.

+**Autres hypokaliémiants**

Amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants :

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+**Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène)**

L'association rationnelle utile pour certains patients n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+**Digitaliques**

L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, éventuellement, ECG.

+ Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe la quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, brétylium, sotalol

Torsade de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

Associations à prendre en compte

+**Calcium (sels de)**

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+**Ciclosporine**

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

LIÉES AU CHLORHYDRATE D'AMILORIDE

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Associations contre-indiquées

(sauf s'il existe une hypokaliémie)

+**Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canréonate de potassium, triamtérène)**

Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

+**Potassium (sels de)**

Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Associations déconseillées

+**Ciclosporine, tacrolimus**

Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

+**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie :

Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+**Diurétiques hypokaliémiants**

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'E.C.G. et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses)**

Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse :

Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite).

LIÉES À L'ASSOCIATION

Associations déconseillées

+**Lithium**

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+**Anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+**Acide acétylsalicylique**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+**Metformine**

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.

+**Produits de contraste iodés**

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+**Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+**Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques**

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+**Alpha-bloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+**Antihypertenseurs alpha-bloquants**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+**Amifostine**

Majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.

+**Autres hyperkaliémiants**

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal avec l'une ou l'autre substance.

En clinique, il n'existe pas de données avec l'amiloride ; l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. De rares cas de thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'hydrochlorothiazide.

En conséquence, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse, et ne doit être réservé qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des ?dèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie f?toplacentaire avec le risque d'hypotrophie f?tale.

Allaitement

Ce médicament est déconseillé en période d'allaitement en raison :

- d'une diminution voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- d'effets indésirables, notamment biologique (kaliémie),
- de l'appartenance de l'hydrochlorothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse (en cas de déficit en G6PD) et d'allergie.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride

Cette association est en règle générale bien tolérée et des effets indésirables significatifs n'ont pas souvent été rapportés.

Le risque d'hyperkaliémie (K^+ > 5,5 mEq/l) sous cette association est d'environ 1,2% chez les patients sans insuffisance rénale ou diabète sucré.

Des effets secondaires mineurs attribués au chlorhydrate d'amiloride ont été assez souvent rapportés (? 20 %) mais la relation de cause à effet avec le médicament est restée incertaine.

Nausées, anorexie, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, et rashs cutanés peu graves ont été notifiés et sont probablement dus à l'amiloride.

Les autres effets secondaires rapportés sous cette association sont en règle générale ceux rencontrés lors des augmentations de diurèse, ou des traitements thiazidiques ou ceux relatifs à la maladie sous-jacente ayant justifié le traitement.

Les essais cliniques ne montrent pas que l'association amiloride/hydrochlorothiazide augmente le risque d'effets indésirables par rapport à chaque composant donné isolément.

Sous cette association ont été rapportés :

- choc anaphylactique, céphalées, faiblesse musculaire, fatigue, asthénie, malaises, douleurs thoraciques et lombaires,

- arythmie, tachycardie, hypotension orthostatique, angor, signes d'intoxication digitalique,

- anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro-intestinales, troubles de l'appétit, ballonnement abdominal, soif, hoquet,

- élévation de la kaliémie (> 5,5 mmol/l), goutte, déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie justifiant la réduction de posologie ou l'arrêt du traitement,

- rash, prurit, bouffées vasomotrices,

- douleurs des jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires,

- étourdissements, vertiges, paresthésies, léthargie,

- insomnie, nervosité, confusion mentale, dépression, somnolence,

- dyspnée,

- troubles visuels transitoires, congestion nasale, dysgueusie,

- impuissance, dysurie, nycturie, incontinence.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec chacun des composants de l'association.

Avec le chlorhydrate d'amiloride

- anomalies de la fonction hépatique,

- activation d'ulcère gastroduodénal probablement préexistant,

- sécheresse de la bouche,

- anémie aplasique, neutropénie,

- un bloc auriculo-ventriculaire complet est apparu chez un patient déjà atteint d'un bloc incomplet.

Avec l'hydrochlorothiazide

- fièvre,

- angéite nécrosante,

- hépatite cholestatique, pancréatite

- en cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.3),

- glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie,

- peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4), hypersialorrhée, urticaire,

- syndrome des jambes sans repos,

- troubles respiratoires, pneumonie,

- vision trouble transitoire, xanthopsie,

- agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie,

- très rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4),

- fréquence indéterminée : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé,

- fréquence indéterminée : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Que les effets secondaires soient modérés ou graves, il faut réduire la posologie de l'association ou interrompre le traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétique et épargneur potassique en association / hydrochlorothiazide et épargneur potassique, code ATC : C03EA01.

Cette association comporte deux diurétiques, l'hydrochlorothiazide et l'amiloride.

Hydrochlorothiazide

Salidiurétique qui agit principalement au niveau du segment cortical de dilution.

Il augmente l'excrétion du sodium, du potassium et du chlore dans des limites approximativement équivalentes et entraîne en même temps une perte de bicarbonate généralement minime. L'hydrochlorothiazide ne modifie pas la pression artérielle normale.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Chlorhydrate d'amiloride

Le chlorhydrate d'amiloride intervient au niveau des échanges sodium/potassium dans le tubule contourné distal du néphron avec augmentation de l'excrétion ionique du sodium et diminution de l'excrétion des ions potassium et hydrogène, en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui est évocateur d'une action directe sur le tubule.

Il a été démontré que, grâce au chlorhydrate d'amiloride, AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA entraîne une moindre excrétion de magnésium que les diurétiques thiazidiques ou de l'anse utilisés seuls.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'action de AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA commence habituellement 2 à 4 heures après son administration.

Ses effets diurétiques et natriurétiques atteignent leur maximum vers la 4ème heure et son activité peut être décelée pendant environ 24 heures. Néanmoins l'effet diurétique efficace du médicament ne persiste que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride se manifeste 2 heures après son administration et atteint son maximum entre la 6ème et la 10ème heure suivant une prise orale.

L'action efficace du médicament persiste pendant au moins 12 heures tandis qu'une activité antikaliurétique peut être décelée pendant 24 heures.

Chez la femme enceinte, l'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire, on le retrouve aussi dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, laque aluminique de jaune orangé S (E110), povidone K30, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 et 90 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 351 920 5 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
- 34009 372 865 3 4 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I