

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRESTOLE, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Triamtérene	50 mg
Hydrochlorothiazide	25 mg

pour une Gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par diurétique à faible dose.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est d'une gélule par jour le matin.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Insuffisance rénale (créatininémie > 150 $\mu\text{mol/L}$ ou clairance de la créatinine < 60 mL/min).
La clairance de la créatinine sera estimée selon la formule de Cockcroft : $Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / (0,814 \times \text{créatininémie})$ (avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$. Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85 ;
- Hyperkaliémie ;

- Stade terminal de l'insuffisance hépatique ;
- Hypersensibilité aux sulfamides, au triamtérène, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Associations aux sels de potassium ou à d'autres diurétiques hyperkaliémiants (sauf en cas d'hypokaliémie) (voir rubrique 4.5) ;
- Allaitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- Chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/L. Chez le cirrhotique il existe un risque d'acidose hyperkaliémique. Quelques cas d'anémie macrocytaire ou de pancytopenie aiguë ont été observés chez ces malades ;
- Chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde spéciales

L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.

Hypokaliémie

Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/L) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec ?dème et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes potentiellement létales).

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'évènements 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 hyperkaliémisants, 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.

Photosensibilisation

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques.

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).

Epanchement 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. Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision.

Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire

demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Autres

Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/L et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.

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.

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique

- Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/L.

- 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).

- Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

- Fonction rénale

Le triamtérène et l'hydrochlorothiazide 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 220 µmol/L pour un adulte).

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale : celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / (0,814 \times \text{créatininémie})$$

Avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L.

Cette formule est valable pour les sujets 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.

- Sportifs

L'attention des sportifs est 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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, 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 où sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, 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 cette rubrique.

Liées au triamtérène

Associations contre-indiquées

(sauf s'il existe une hypokaliémie)

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

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

+ Sels de potassium

Hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémisants).

Associations déconseillées

+ Ciclosporine, tacrolimus

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

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie)

Sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémisants).

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie)

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

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'I.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)

Avec la spirololactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < à 75 mg en équivalent captopril ou < à 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril.

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 l'enzyme 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 (une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Liées à l'hydrochlorothiazide

Associations déconseillées

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, dofétilide, sotalol), certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol, pimozide), certains anti-infectieux (halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine), autres : bépridil, cisapride, diphénamil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le traitement et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Autres hypokaliémiants (amphotéricine B par voie IV, gluco et minéralocorticoïdes par 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 thérapie digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, éventuellement, ECG.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II

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

Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut : soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive : commencer par une dose très faible d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

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

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

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

+ Sels de calcium

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

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

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.

+ Acétylsalicylique (acide)

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/L (135 µmol/L) chez l'homme et 12 mg/L (110 µmol/L) chez la femme.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

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

+ Corticoïdes

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

L'administration de ce produit est déconseillée pendant la grossesse.

Les diurétiques peuvent entraîner une ischémie foetoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Ils ne doivent jamais être prescrits au cours des oedèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse.

Par ailleurs, dans de rares cas, des thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Ils demeurent néanmoins un élément essentiel du traitement des oedèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

Allaitement

Chacun des composants de PRESTOLE est excrété en faible quantité dans le lait maternel.

Néanmoins, cette association ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :

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

Fertilité

Non renseignée.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte.

Au plan biologique :

- Une déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (voir rubrique 4.4).
- Possibilité plus rare d'hyperkaliémie en particulier en cas d'insuffisance rénale ou de diabète.
- Une élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques.
- Possibilité d'élévation modérée de la créatininémie, de l'urée sanguine.
- Des troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique.
- Une hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique :

- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- Possibilité de déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie.
- Réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques : rash, urticaire ; peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4), purpura.
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde), de fréquence indéterminée. 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).

- Possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, vascularite nécrosante, syndrome de Lyell exceptionnel.
- Nausées, vomissements, constipation, diarrhée ont été observés chez les patients traités au long cours.
- Crampes musculaires, céphalées, asthénie, vertige, bouche sèche, paresthésie.
- De rares cas de néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique, réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportés.
- De rares cas de lithiases rénales chez des patients ayant des antécédents de calculs néphrétiques, ont également été rapportés.
- Exceptionnellement, lithiases urinaires contenant du triamtérène.
- Très rares cas de néphrites interstitielles aiguës.
- Possibilité d'une coloration bleuâtre des urines par un métabolite du triamtérène.
- Exceptionnellement : pancréatite.
- Affections oculaires : épanchement choroïdien (fréquence indéterminée).

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Tableau clinique associant : polyurie, nausées, vomissements, asthénie, fièvre, congestion de la face et hyper-réflexie tendineuse.

Traitement :

- Correction du déséquilibre hydroélectrolytique
- Lavage gastrique en cas d'ingestion massive
- Vasopresseurs en cas de collapsus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DIURETIQUE EPARGNEUR POTASSIQUE EN ASSOCIATION, code ATC : C03EA01.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide, salidiurétique, agit principalement au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'élimination du sodium, du chlore et de l'eau. L'accroissement de la concentration du sodium dans le tube contourné distal entraîne par effet de l'aldostérone une réabsorption partielle du sodium échangé avec du potassium qui est éliminé. L'usage prolongé de l'hydrochlorothiazide peut entraîner ainsi une perte excessive de potassium. L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dès la première heure, atteint son maximum en 2 à 3 heures et se maintient jusqu'à environ la 9^{ème} heure après administration.

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 carcinome basocellulaire (CB) et de 8 629 cas de carcinome épidermoïde (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).

Liées au triamtérène :

Le triamtérène, diurétique modérément natriurétique, épargneur potassique, agit en inhibant le mécanisme d'échange ionique tubulaire distal ; il réduit la perte de potassium induite par l'hydrochlorothiazide tout en augmentant l'excrétion du sodium.

L'effet du triamtérène se manifeste le plus souvent dès la première heure, atteint son maximum en 2 à 3 heures, et se maintient jusqu'à environ la 9^{ème} heure après administration.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liées au triamtérène

Après administration orale, le taux sérique maximal est atteint le plus souvent entre 45 et 60 minutes : la concentration du triamtérène reste ensuite sensiblement en plateau jusqu'à la deuxième heure, puis s'abaisse peu à peu jusqu'à devenir très faible à partir de la 8^{ème} heure : de petites quantités peuvent cependant être retrouvées jusqu'à la 24^{ème} et même la 36^{ème} heure.

Le triamtérène est métabolisé, au moins en partie, sous forme de parahydroxytriamtérène puis de l'ester sulfurique acide de ce dernier.

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Le triamtérène et ses métabolites sont retrouvés dans les urines dès la 1^{ère} heure. Le maximum d'élimination se situe entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure. En 24 heures, le pourcentage d'élimination est le plus souvent de 20 à 40 % de la dose absorbée, cette élimination se faisant pour 60% dans les 6 premières heures.

A l'arrêt d'une administration continue, l'élimination urinaire se poursuit de manière dégressive pendant 5 à 7 jours.

Le triamtérène passe faiblement la barrière placentaire (3 % après une heure chez la brebis) et passe dans le lait maternel chez l'animal.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Après prise orale d'hydrochlorothiazide, l'absorption est rapide et porte sur 60 ? 80 %, 1 à 2,5 heures après administration de 1 gélule de PRESTOLE à 25 mg, la valeur moyenne de la concentration plasmatique maximale de l'hydrochlorothiazide mesurée chez le bien portant était de 514 mmol/L (153 ng/mL). La demi-vie d'élimination est d'environ 1,7 heure au cours des 10 premières heures ensuite de 5,6 à 14,8 heures. Environ 70 % de la dose administrée sont éliminés dans l'urine en 48 heures, et plus de 95 % sous forme inchangée.

L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire, est retrouvé dans le sang du cordon ombilical, et passe également dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, lactose.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Coiffe (bleue) : érythrosine, indigotine, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine.

Corps (blanc) : dioxyde de titane, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ALMIRALL SAS
3-5 BOULEVARD GALLIENI
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 318 513 5 6 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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 II.