

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>AA-AMILZIDE

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide USP

5 mg /50 mg

Diurétique-antihypertenseur

**AA PHARMA INC.**  
1165 CREDITSTONE ROAD UNIT #1  
Vaughan Ontario  
L4K 4N7

**DATE DE RÉVISION :**  
06 juin 2019

Numéro de contrôle : 224577

## NOM DU MÉDICAMENT

Pr AA-AMILZIDE

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide

Un comprimé renferme : Chlorhydrate d'amiloride 5 mg Hydrochlorothiazide 50 mg

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Diurétique-antihypertenseur

## MODE D'ACTION

AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) est un diurétique-antihypertenseur combinant l'action natriurétique puissante de l'hydrochlorothiazide et la propriété d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride. Les effets diurétiques et antihypertensifs légers du chlorhydrate d'amiloride s'ajoutent aux effets natriurétiques, diurétiques et antihypertensifs du thiazide, tout en réduisant au minimum la perte du potassium, diminuant ainsi le risque de déséquilibre acide-base. Le délai d'action diurétique d'AA-AMILZIDE est compris entre 1 et 2 heures, et son effet semble se maintenir pendant 24 heures environ.

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur. Il agit sur le mécanisme de réabsorption des électrolytes par les tubules rénaux. L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion du sodium en quantités approximativement équivalentes, et pourrait entraîner une perte simultanée, généralement minime, du bicarbonate. La natriurie s'accompagne généralement d'une certaine perte du potassium.

Le mécanisme de l'effet antihypertensif des thiazides pourrait être lié à l'excrétion et à la redistribution du sodium dans l'organisme. Habituellement, l'hydrochlorothiazide ne diminue pas une tension artérielle normale.

Après son administration par voie orale, l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide apparaît en deux heures, et le pic est atteint en quatre heures environ. L'effet diurétique dure près de 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par voie rénale.

### Chlorhydrate d'amiloride

Le chlorhydrate d'amiloride est un médicament antikaliurétique possédant une légère activité natriurétique diurétique et antihypertensive. Cette activité peut s'ajouter aux effets des thiazides ou d'autres agents salidiurétiques-diurétiques. L'emploi du chlorhydrate d'amiloride vise principalement à conserver le potassium chez certains patients recevant des agents kaliurétiques-diurétiques. Son action n'est pas liée aux taux d'excrétion de l'aldostérone. Le chlorhydrate d'amiloride n'est pas un antagoniste de l'aldostérone. Le médicament agit directement sur la partie distale du néphron. Le chlorhydrate d'amiloride augmente l'excrétion du sodium et diminue l'excrétion des ions potassium et hydrogène. L'excrétion du chlorure peut rester inchangée ou augmenter lentement pendant la poursuite du traitement. Environ 50 % d'une dose orale est absorbée. Habituellement, le chlorhydrate d'amiloride commence à agir dans les deux heures suivant la prise d'une dose orale. Son effet sur

l'excrétion des électrolytes atteint un pic entre 6 et 10 heures, et dure environ 24 heures. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints entre trois et quatre heures; sa demi-vie plasmatique varie entre six et neuf heures.

Le chlorhydrate d'amiloride n'est pas métabolisé par le foie. Environ 50 % d'une dose de 20 mg de chlorhydrate d'amiloride est excrété sous forme inchangée dans l'urine, et 40 % est excrété dans les selles en 72 heures. Lors des études cliniques, le chlorhydrate d'amiloride a eu peu d'effets sur le taux de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal.

Les études de biodisponibilité ont été effectuées auprès de volontaires en bonne santé. Le taux et l'ampleur d'absorption d'une seule dose de 5 mg d'amiloride et de 50 mg d'hydrochlorothiazide prise par voie orale sous forme d'AA-AMILZIDE à 5/50 mg et de MODURET à 5/50 mg ont été mesurés et comparés. Les résultats sont résumés ci-dessous :

<u>Chlorhydrate d'amiloride</u>	<u>MODURET (É.-T.*)</u>	<u>AA-AMILZIDE (É.-T.)</u>
ASC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	62,5 (21,0)	66,8 (18,4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6,0 (2,2)	6,7 (2,4)
T <sub>max</sub> (h)	3,8 (0,6)	3,3 (0,8)
t <sub>1/2</sub> (h)	8,2 (2,5)	9,6 (3,8)

#### Hydrochlorothiazide

ASC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	1 603 (414)	1 654 (426)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	235 (73)	242 (60)
T <sub>max</sub> (h)	2,3 (1,0)	2,4 (0,8)
t <sub>1/2</sub> (h)	9,1 (3,3)	10,0 (5,6)

\*É.-T. = écart-type

## INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Les médicaments en association à dose fixe ne sont pas indiqués pour le traitement initial. La posologie de chaque agent contenu dans ce médicament doit être ajustée séparément. Si l'association à dose fixe concorde avec la posologie ainsi déterminée, son utilisation pourrait être plus pratique pour la prise en charge du patient. Si un ajustement posologique devenait nécessaire durant le traitement d'entretien, on recommande d'ajuster la posologie de chaque médicament séparément.

AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) est indiqué pour le traitement d'entretien :

- des patients atteints d'une cirrhose avec ascites et œdème;
- des patients présentant un œdème d'origine cardiaque ou une hypertension artérielle, qui sont atteints d'hypokaliémie ou chez qui le maintien des taux physiologiques de potassium est considéré comme important sur le plan clinique, comme c'est le cas par exemple des patients prenant de la digitaline, des patients chez qui un apport alimentaire adéquat en potassium n'est pas réalisable ou de ceux atteints d'une arythmie cardiaque.

### Utilisation dans les cas de cirrhose avec ascites et œdème

Le chlorhydrate d'amiloride en monothérapie peut procurer une diurèse satisfaisante avec une perte moindre du potassium et un risque inférieur d'alcalose métabolique. Dans les cas résistants, le chlorhydrate d'amiloride peut être utilisé avec des agents kaliurétiques-diurétiques afin de favoriser une diurèse satisfaisante, tout en maintenant un profil électrolytique sérique plus équilibré. Comme c'est le cas de tous les traitements des ascites associées à une cirrhose, les principaux objectifs sont d'obtenir une perte pondérale graduelle et d'éviter les déséquilibres électrolytiques (voir PRÉCAUTIONS).

## **CONTRE-INDICATIONS**

### Hyperkaliémie

AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) ne doit pas être utilisé en présence de taux sériques élevés de potassium (voir MISES EN GARDE).

### Traitement antikaliurétique ou sels potassiques

Les autres agents antikaliurétiques et les suppléments de potassium sont contre-indiqués chez les patients traités par AA-AMILZIDE (un tel traitement d'association est souvent lié à des augmentations rapides des taux plasmatiques de potassium).

### Atteinte rénale

L'anurie, l'insuffisance rénale aiguë, les néphropathies graves ou évolutives et la néphropathie diabétique sont des contre-indications à l'emploi d'AA-AMILZIDE (voir MISES EN GARDE).

### Hypersensibilité

AA-AMILZIDE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'une des composantes du produit, ou aux médicaments dérivés du sulfonamide.

## **MISES EN GARDE**

### Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie, c'est-à-dire des taux de potassium sérique supérieurs à 5,5 mEq/L, a été observée chez certains patients ayant reçu du chlorhydrate d'amiloride seul ou avec des diurétiques. Ce phénomène a été noté particulièrement chez les patients âgés, les patients diabétiques et les patients hospitalisés présentant une cirrhose ou un œdème d'origine cardiaque, qui étaient déjà atteints d'insuffisance rénale, qui étaient gravement malades ou qui recevaient un traitement diurétique vigoureux. Étant donné que des décès sont survenus dans ces populations de patients, celles-ci doivent être surveillées de près à la recherche de signes d'hyperkaliémie et d'acidose sur le plan clinique, dans les analyses de laboratoire et à l'électrocardiographie (ECG). Il est important de surveiller le taux de potassium sérique, car l'hyperkaliémie n'est pas toujours associée à des anomalies à l'ECG.

Les signes ou les symptômes d'alerte d'une hyperkaliémie incluent les paresthésies, la faiblesse musculaire, la fatigue, la paralysie flasque des membres, la bradycardie, le choc et les anomalies à l'ECG.

En cas d'anomalie, l'ECG typique d'une hyperkaliémie est caractérisé essentiellement par des ondes T hautes et pointues, ou des élévations par rapport aux tracés antérieurs. Il peut également se produire un abaissement de l'onde R et une onde S plus profonde, l'élargissement, voire la disparition, de l'onde P, un élargissement progressif du complexe QRS, un allongement de l'intervalle PR et une dépression ST.

En cas d'hyperkaliémie chez les patients traités par AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride), il faut immédiatement interrompre le traitement. Si le taux de potassium sérique dépasse 6,5 mEq/L, il faut prendre des mesures actives pour le diminuer. Ces mesures incluent l'administration d'une solution de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse ou de glucose par voie orale ou parentérale avec une préparation d'insuline à action rapide. Au besoin, on peut administrer une résine échangeuse de cations comme le sulfonate de polystyrène de sodium, par voie orale ou par lavement. Les patients présentant une hyperkaliémie persistante peuvent nécessiter une dialyse.

### Diabète sucré

Chez les patients diabétiques, l'hyperkaliémie a souvent été rapportée avec l'emploi du chlorhydrate d'amiloride, notamment s'ils sont atteints d'une néphropathie chronique ou d'une azotémie prérénale. Certains décès sont survenus chez ce dernier groupe de patients. Par conséquent, si le traitement par le chlorhydrate d'amiloride est jugé essentiel, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques ou ceux chez qui le diabète est soupçonné, et uniquement après avoir d'abord déterminé le statut de la fonction rénale.

Il est nécessaire de surveiller de près les taux de potassium sérique pendant tout le traitement.

Un patient dont le diabète sucré était mal maîtrisé, qui a fait une hyperkaliémie grave pendant le traitement par le chlorhydrate d'amiloride est décédé après avoir passé deux épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse consécutives. Le chlorhydrate d'amiloride doit donc être arrêté au moins trois jours avant une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Chez les patients diabétiques, les besoins en insuline peuvent augmenter, diminuer ou rester inchangés à cause de l'hydrochlorothiazide contenu dans le médicament. Un diabète sucré jusqu'ici latent peut devenir manifeste pendant l'administration de diurétiques thiazidiques.

### Acide métabolique ou respiratoire

Il faut instaurer un traitement antikaliurétique uniquement avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une acidose métabolique ou respiratoire, par exemple les patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire ou de diabète. Si AA-AMILZIDE est administré à ces patients, il est nécessaire de surveiller fréquemment l'équilibre acide-base. Les déplacements de l'équilibre acide-base altèrent le rapport du potassium extracellulaire-intracellulaire, et l'apparition d'une acidose peut être associée à des augmentations rapides des taux de potassium sérique.

### Atteinte rénale

Les patients présentant une atteinte rénale différente de celles décrites à la section CONTRE-INDICATIONS, et ceux dont les taux d'AUS sont supérieurs à 30 mg/100 mL, dont les taux de créatinine sérique dépassent 1,5 mg/100 mL, ou dont les valeurs de l'urée sanguine sont supérieures à 60 mg/100 mL ne doivent pas recevoir le médicament à moins d'être soumis à un dosage minutieux et fréquent des électrolytes sériques, de la créatine et de l'AUS. La rétention du potassium associée à

L'emploi d'AA-AMILZIDE est accentuée en présence d'insuffisance rénale, et peut entraîner rapidement une hyperkaliémie.

On a observé une prolongation de l'excrétion du chlorhydrate d'amiloride chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## Yeux

### **Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé**

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut causer une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et surviennent généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Devant pareils symptômes, on doit tout d'abord mettre fin au traitement par l'hydrochlorothiazide le plus tôt possible. On pourrait envisager un traitement médical ou chirurgical rapide si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

## Cancérogénicité et mutagenèse

### **Cancer de la peau autre que le mélanome :**

Dans certaines études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome spinocellulaire [CSC]) après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisateur de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme possible lié à l'apparition d'un cancer de la peau autre que le mélanome (voir la section TOXICOLOGIE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide).

Il convient d'informer les patients sous hydrochlorothiazide du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. On doit leur recommander d'examiner régulièrement leur peau pour repérer toute nouvelle lésion ou tout changement touchant les lésions existantes, et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage artificiel et d'utiliser une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

D'autres traitements que l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagés chez les patients présentant un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex. peau pâle, antécédents familiaux ou personnels connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

### **Photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Le traitement doit être arrêté si de telles réactions se produisent pendant un traitement par des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide.

## PRÉCAUTIONS

### Déséquilibre électrolytique et augmentations de l'AUS

L'hyponatrémie et l'hypochlorémie peuvent apparaître pendant le traitement par AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride). L'hypokaliémie peut également survenir, mais à une fréquence inférieure à celle liée aux thiazides en monothérapie. Tout déficit en chlorure est généralement léger et peut être corrigé par l'emploi de chlorure d'ammonium (sauf chez les patients atteints d'une maladie hépatique), et elle est en grande partie prévenue par un apport quasi normal en sel. Des augmentations des taux d'AUS ont été rapportées et ont généralement été accompagnées d'une élimination importante des liquides, surtout lorsque des diurétiques en association étaient utilisés chez des patients gravement malades, comme ceux atteints d'une cirrhose avec ascites et alcalose métabolique, ou ceux atteints d'un œdème résistant. Par conséquent, il est important de surveiller de près les taux sériques d'électrolytes et d'AUS pendant le traitement par AA-AMILZIDE. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'azotémie peut être précipitée ou exacerbée par l'hydrochlorothiazide. Il est donc nécessaire de soumettre ces patients à un dosage minutieux. En cas d'accroissement de l'azotémie et de l'oligurie pendant le traitement, il faut arrêter la prise d'AA-AMILZIDE.

### Effets liés à la diurèse chez les patients atteints de cirrhose

Les patients atteints de cirrhose et d'ascites sont intolérants aux décalages aigus de l'équilibre électrolytique, et présentent souvent une hypokaliémie sous-jacente à cause de l'hyperaldostérionisme secondaire associé. Pendant un traitement diurétique par voie orale, ces patients doivent être surveillés de près, et la diurèse doit être graduelle.

L'encéphalopathie hépatique, se traduisant par des tremblements, une confusion et un coma, a été rapportée en association avec le traitement par le chlorhydrate d'amiloride.

Chez les patients atteints d'une cirrhose, qui reçoivent du chlorhydrate d'amiloride en monothérapie, la jaunisse associée au processus pathologique sous-jacent s'est aggravée dans quelques cas, mais le lien avec le médicament est incertain.

### Autres précautions

Les thiazides peuvent réduire les taux sériques d'iode protéique sanguin, sans causer de signes d'une perturbation thyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion du calcium et augmente l'excrétion du magnésium.

On rapporte quelques cas d'altérations pathologiques des glandes parathyroïdes chez quelques patients en hypercalcémie et en hypophosphatémie sous traitement prolongé par des diurétiques thiazidiques. Les complications courantes de l'hyperparathyroïdie comme la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcère gastro-duodéal n'ont pas été observées. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

L'hyperuricémie peut se produire ou la goutte peut être précipitée.

Les patients doivent régulièrement être sous observation pour vérifier la présence possible d'une dysfonction hépatique, de réactions idiosyncrasiques ou de dyscrasie sanguine.

Des réactions d'hypersensibilité aux thiazides peuvent survenir, avec ou sans antécédent d'allergies ou d'asthme.

On a rapporté des cas d'apparition ou d'aggravation de lupus érythémateux disséminé sous thiazides.

### Grossesse

L'expérience clinique étant limitée, AA-AMILZIDE n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Des études tératologiques sur le chlorhydrate d'amiloride administré à des lapins et à des souris n'ont révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont démontré aucun signe d'atteinte de la fertilité. À raison d'une dose d'au moins cinq fois environ la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain, on a observé une certaine toxicité chez des rats et des lapins adultes, ainsi qu'une diminution de la croissance et de la survie des ratons.

Chez le rat, le médicament a traversé la barrière placentaire à l'état de trace.

Les thiazides traversent la barrière placentaire et on les retrouve dans le sang de cordon. Par conséquent, si AA-AMILZIDE doit être employé pendant une grossesse confirmée ou soupçonnée, les avantages du médicament doivent être soupesés par rapport aux risques possibles pour le fœtus. Ces risques comprennent la jaunisse fœtale ou néonatale, la thrombocytopenie et d'autres effets secondaires possibles qui sont survenus chez l'adulte.

### Allaitement

On ignore si le chlorhydrate d'amiloride est excrété lait maternel chez l'humain. Chez le rat, la sécrétion du chlorhydrate d'amiloride dans le lait a été démontrée. Les thiazides passent dans le lait maternel. Si l'emploi d'AA-AMILZIDE est jugé essentiel, la patiente doit arrêter d'allaiter à cause du risque de réactions indésirables graves pour les nourrissons allaités.

### Utilisation en pédiatrie

L'innocuité du chlorhydrate d'amiloride n'a pas été établie en pédiatrie; par conséquent, AA-AMILZIDE n'est pas recommandé chez les enfants.

### Interactions médicamenteuses

L'effet antihypertensif du médicament peut être accentué après une sympathectomie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions avec des médicaments :**

<b>Nom du médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Potentialisation possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, surtout au début du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie liée aux diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux de potassium sérique.



Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémisants oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise glycémique. La déplétion du potassium sérique accentue l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise glycémique; si nécessaire, donner un supplément de potassium pour maintenir des taux adéquats de potassium sérique, et ajuster les antidiabétiques au besoin.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex. la guanéthidine, le méthildopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les IECA, les ARA et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et intensifier leurs effets myélosuppressifs.	Il faut surveiller de près l'état hématologique des patients recevant cette association. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des agents cytotoxiques.
Chélateurs de l'acide biliaire, p. ex. cholestyramine	EC	Les chélateurs de l'acide biliaire se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et affectent leur absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique quatre heures après un chélateur de l'acide biliaire a diminué de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Administer le diurétique thiazidique deux à quatre heures avant ou six heures après la prise d'un chélateur de l'acide biliaire. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle, et augmenter la dose du diurétique thiazidique si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium par les os.	Surveiller les taux de calcium sérique, surtout en cas de prise concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. La réduction de la dose ou le retrait des suppléments de calcium et/ou de vitamine D pourraient être nécessaires.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux de sodium sérique. La prudence est de mise.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion électrolytique, notamment une	Surveiller les taux sériques de potassium, et ajuster la pharmacothérapie au besoin.

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire
(ACTH)		hypokaliémie.	
Digoxine	EC	Les déséquilibres électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques, p. ex. l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut provoquer des accidents arythmiques mortels.	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Ajouter du potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de thiazide, selon le cas.
Médicaments qui affectent la motilité GI, par exemple les agents anticholinergiques comme l'atropine et les agents procinétiques comme le métoclopramide, la dompéridone.	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut augmenter en présence d'agents anticholinergiques à cause de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. En revanche, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, EC	L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut affecter la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments contre la goutte.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques diminuent la clairance rénale du lithium et augmentent le risque de toxicité au lithium.	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques avec du lithium n'est généralement pas recommandée. Si cette utilisation est jugée nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller de près les taux de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention d'eau et de sodium liée aux AINS est antagoniste aux effets diurétiques et antihypertensifs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition des prostaglandines rénales provoquée par les AINS, laquelle entraîne des diminutions du débit sanguin	Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller de près la fonction rénale, le potassium sérique et la tension artérielle. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires.

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire
		rénal, de même que les diminutions du TFG causées par les diurétiques thiazidiques, peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque en particulier peuvent être à risque.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux de sodium sérique. La prudence est de mise.
Relaxants des muscles squelettiques de la famille du curare, p. ex. tubocurare	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réaction à certains relaxants des muscles squelettiques comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate causée par le diurétique thiazidique.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate selon le cas.

Légende : C = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Bien qu'elle soit rare, l'hyperkaliémie symptomatique est l'effet indésirable le plus grave d'AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride). Les autres changements métaboliques qui se produisent sont l'hyperkaliémie asymptomatique, l'hypokaliémie et l'hypochlorémie.

Les fréquences suivantes d'autres effets indésirables ont été rapportées chez des patients qui ont reçu une association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride.

	<b><u>Fréquence ≥ 3 %</u></b>	<b><u>Fréquence &gt; 1 % à ≤ 3 %</u></b>	<b><u>Fréquence ≤ 1 %</u></b>
<u>Tractus gastro-intestinal</u> (chez 7,1 % des patients)	Nausées/anorexie (3,7 %)	Diarrhée Douleur gastro-intestinale Douleur abdominale	Constipation Saignement GI Trouble GI, modifications de l'appétit, lourdeurs gastriques Hoquet, soif, vomissements, anorexie, flatulences, mauvais goût
<u>Système nerveux central</u> (chez 13,9 % des patients)	Céphalée (7,8 %) Étourdissements (6,1 %) Faiblesse (4,0 %)		Paresthésie/engourdissements Stupeur, vertige, insomnie Nervosité, dépression Somnolence Confusion mentale Perturbations visuelles

	<u>Fréquence ≥ 3 %</u>	<u>Fréquence &gt; 1 % à &lt; 3 %</u>	<u>Fréquence ≤ 1 %</u>
<u>Système dermatologique</u> (chez 5,2 % des patients)	Éruption cutanée (3,4 %)	Prurit	Bouffées vasomotrices
<u>Appareil cardiovasculaire</u> (chez 4,3 % des patients)		Arythmie	Tachycardie Toxicité à la digitaline Hypotension orthostatique Angine de poitrine
<u>Appareil musculosquelettique</u> (chez 3,7 % des patients)		Douleur aux jambes	Crampes/spasme musculaires Douleur articulaire Douleurs thoraciques Dorsalgie
Appareil respiratoire (chez 2,6 % des patients)		Dyspnée	Congestion nasale
<u>Appareil urogénital</u> (chez 1,7 % des patients)			Impuissance Nycturie Dysurie Incontinence
<u>Système endocrinien</u> (chez 0,9 % des patients)			Goutte Déshydratation
<u>Autre</u> (chez 2,6 % des patients)		Fatigue/épuisement	Malaise

Les autres effets indésirables signalés sont énumérés ci-dessous, selon les composantes individuelles :

#### APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)

#### TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

Anomalie de la fonction hépatique  
Jaunisse (jaunisse cholestatique intrahépatique)  
Activation d'un ulcère gastro-duodéal préexistant  
Crampes  
Irrigation gastrique  
Pancréatite  
Sécheresse buccale  
Sialadénite

#### SYSTÈME ENDOCRINIEN

Glycosurie  
Hyperglycémie  
Hyperuricémie

#### HYPERSENSIBILITÉ

Urticaire  
Réactions anaphylactiques

#### APPAREIL RESPIRATOIRE

Souffrance respiratoire, y compris une pneumopathie inflammatoire

## ORGANES DES SENS

Photosensibilité

Vision trouble transitoire

Xanthopsie

## HÉMATOLOGIQUE

Agranulocytose

Anémie aplasique

Anémie hémolytique

Leucopénie

Purpura

Thrombocytopénie

Neutropénie

## AUTRES

Agitation

Fièvre

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

### **Cancer de la peau autre que le mélanome**

Selon certaines études pharmacoépidémiologiques, le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau serait plus élevé en cas d'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide. Les résultats d'une méta-analyse et d'un examen systématique menés par Santé Canada semblent indiquer, avec un important degré d'incertitude, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide sur plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %; 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %; 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage par AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) chez l'humain, ou par le chlorhydrate d'amiloride contenu dans ce médicament.

Les signes et les symptômes les plus courants à prévoir à la suite d'un surdosage par AA-AMILZIDE sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Il faut surveiller de près les taux sériques d'électrolytes en faisant particulièrement attention aux taux de potassium.

Les arythmies cardiaques peuvent être causées par des taux anormaux de potassium. Les patients sous digitaline sont particulièrement sujets aux arythmies.

On ne dispose d'aucun renseignement précis sur le traitement du surdosage par AA-AMILZIDE, et aucun antidote précis n'est disponible. Le traitement vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. Il faut interrompre le traitement par AA-AMILZIDE et surveiller de près le patient. Parmi les mesures qu'il est suggéré de prendre, notons l'induction de l'émèse et/ou le lavage gastrique.

Nous ne savons pas si le médicament est dialysable.

Pour traiter un surdosage présumé, le patient doit communiquer avec le centre antipoison de sa région.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Il faut établir la posologie optimale en ajustant la dose de chaque composante séparément.

Il se peut que les doses d'entretien soient inférieures aux doses requises pour déclencher la diurèse; il faut donc essayer de réduire la dose quotidienne une fois que le poids du patient se stabilise. En cas de cirrhose, il est particulièrement souhaitable de viser une perte pondérale pour diminuer le risque de réactions indésirables associées au traitement diurétique.

#### Cirrhose avec ascites et œdème

La posologie d'entretien habituelle d'AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) est de un comprimé, à prendre une fois par jour. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour, à prendre en une seule dose ou en doses fractionnées.

#### Œdème d'origine cardiaque

La posologie d'entretien habituelle d'AA-AMILZIDE est de un ou deux comprimés, à prendre une fois par jour ou en doses fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour. Le traitement peut être suivi sur une base intermittente.

#### Hypertension

La posologie d'entretien habituelle est de un ou deux comprimés, à prendre une fois par jour ou en doses fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

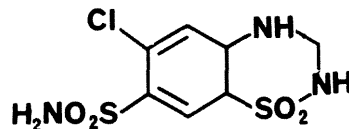
Les comprimés d'AA-AMILZIDE contiennent 50 mg d'hydrochlorothiazide et 5 mg de chlorhydrate d'amiloride, ils sont de couleur pêche, en forme de diamant, et portent l'inscription « APO | 5/50 ». Offert en flacons de 1 000 comprimés.

En plus des ingrédients actifs, l'hydrochlorothiazide et l'amiloride, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, bicarbonate de sodium et laque d'aluminium à 40 % jaune soleil.

## CHIMIE

### Hydrochlorothiazide

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 297,72 g/mol

Nom chimique :

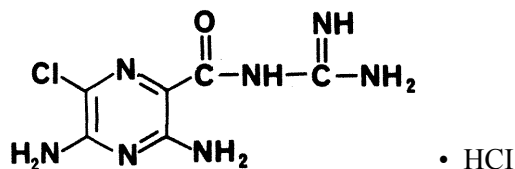
1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Description :

L'hydrochlorothiazide est une substance blanche ou blanchâtre, peu soluble dans l'eau, mais qui se dissout facilement dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

### Chlorhydrate d'amiloride

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>7</sub>O.HCl.

Masse moléculaire : 266,1 g/mol

Nom chimique :

Chlorhydrate de 3,5-diamino-N-(aminoiminométhyl)-6-chloropyrazinecarboxamide.

Description

Le chlorhydrate d'amiloride est une substance cristalline de couleur jaune à verdâtre-jaune, inodore ou presque, soluble dans l'eau.

## PHARMACOLOGIE

### L'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide exerce des effets diurétiques et antihypertensifs. Il augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes, et entraîne une perte simultanée, généralement minime, de bicarbonate. L'excrétion d'ammoniac diminue légèrement par l'effet de l'hydrochlorothiazide, ce qui peut augmenter la concentration sanguine d'ammoniac. L'excrétion du potassium augmente légèrement. L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion du calcium et augmente l'excrétion du magnésium.

L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par voie rénale. Son taux d'élimination diminue quelque peu lorsqu'il est administré avec du probénécide, sans toutefois que cela diminue la diurèse.

### Chlorhydrate d'amiloride

La structure chimique du chlorhydrate d'amiloride n'est pas apparentée à celle d'autres agents antihypertensifs ou diurétiques connus. Il s'agit d'un sel qui forme une base modérément forte (pKa = 8,7).

Chez le rat et le chien, l'administration d'une dose de chlorhydrate d'amiloride de 0,1 mg/kg ou moins par voie orale augmente l'excrétion du sodium et, dans une moindre mesure, celle du chlorure, mais n'augmente pas l'excrétion du potassium. Un effet d'épargne potassique est observé lors d'expériences chez l'animal, notamment dans des conditions d'excrétion élevée du potassium, par exemple après l'administration de chlorure de potassium, après un prétraitement par l'acétazolamide ou des thiazides, ou chez des rats ayant subi une surrénalectomie et traités par de la désoxycorticostérone. La natriurie est accompagnée d'une augmentation du pH urinaire, reflétant une diminution de l'excrétion des ions hydrogène. Suivant son administration à des chiens, le chlorhydrate d'amiloride augmente le taux d'excrétion du sodium dans une moindre mesure que les agents plus puissants, mais son effet modéré sur l'excrétion du sodium est durable. L'augmentation de la natriurie n'est que modérée lorsque la dose par voie orale passe de 0,25 à 4,0 mg/kg; cette activité persiste au-delà de six heures.

Chez le rat, l'excrétion du sodium augmente lorsque le chlorhydrate d'amiloride est administré avec du chlorothiazide, de l'hydrochlorothiazide ou de l'acétazolamide. Le chlorhydrate d'amiloride s'oppose à l'effet kaliurétique de l'autre diurétique. Les doses orales de chlorhydrate d'amiloride (0,1 à 0,5 mg/kg) augmentent l'excrétion du sodium et diminuent celle du potassium chez les chiens qui ont reçu une dose d'acide éthacrynique (1,0 mg/kg) ou d'hydrochlorothiazide (0,5 mg/kg) par voie orale.

Le chlorhydrate d'amiloride augmente le rapport d'excrétion du  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  chez les rats qui ont subi une surrénalectomie. Chez les rats ayant subi une surrénalectomie, traités par l'aldostérone, la désoxycorticostérone ou l'hydrocortisone, non seulement le chlorhydrate d'amiloride s'oppose-t-il à la rétention sodique due aux stéroïdes, mais il augmente aussi le rapport d'excrétion  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  considérablement plus que chez les rats non traités qui ont subi une surrénalectomie.

Des études utilisant la technique « stop-flow » (perfusion-arrêt), menées chez le chien, indiquent que le chlorhydrate d'amiloride inhibe la sécrétion tubulaire du potassium et la réabsorption du sodium dans la partie distale du néphron. Lors d'études sur la clairance rénale, une dose de 1,0 mg/kg par voie intraveineuse n'a pas affecté le taux de filtration glomérulaire, le flux plasmatique rénal efficace ou la



réabsorption du glucose. On n'a pas élucidé de base enzymatique pour l'action rénale du chlorhydrate d'amiloride. Celui-ci n'est pas un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Le chlorhydrate d'amiloride administré par voie parentérale (2,5 à 5,0 mg/kg) à des chiens anesthésiés a entraîné une réduction importante de la tension artérielle et des changements à l'électrocardiogramme. Les effets qui correspondent à la libération d'histamine dans le plasma ne sont pas observés lorsque ce composé est injecté lentement ou si des doses inférieures sont administrées. Une légère augmentation de la sécrétion gastrique et de la motilité intestinale se produit après l'administration orale du médicament à raison de 0,5 à 2,0 mg/kg à des chiens. Le prétraitement par le chlorhydrate d'amiloride à 5 mg/kg/jour par voie orale, pendant plusieurs jours, n'affecte pas la réponse des chiens à l'ouabaine.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë :

ESPÈCE	CHLORHYDRATE D'AMILORIDE	HYDROCHLOROTHIAZIDE	DL <sub>50</sub> orale (mg/kg)
			CHLORHYDRATE D'AMILORIDE/ HYDROCHLOROTHIAZIDE À 5/50
SOURIS	56	> 10 000	189
RAT	36-85	> 10 000	422 (FEMELLES) 377 (MÂLES)

Des études sur la toxicité aiguë d'associations fixes administrées par voie orale, menées chez des souris et des rats, ont démontré que la toxicité était principalement due à l'amiloride contenu dans l'association.

### Toxicité subaiguë et chronique

#### Chlorhydrate d'amiloride/hydrochlorothiazide

Des études de 12 et 25 semaines sur l'administration par voie orale de l'association à des rats ont indiqué la toxicité à prévoir relativement à chaque ingrédient (perte de liquide aux doses élevées, et hyperplasie de la zone glomérulée surrénale). Aucun signe d'interaction médicamenteuse n'a été observé. Dans l'étude de 12 semaines, la dose élevée (10 mg/kg de chlorhydrate d'amiloride avec 500 mg/kg d'hydrochlorothiazide) n'a pas été bien tolérée; 11 animaux sur 30 sont morts.

La toxicité était liée aux effets sur les électrolytes sériques.

Chez le chien, les effets observés incluaient la sécheresse nasale et gingivale, la diurèse, la natriurie, la chlorurie, l'antkaliurie et l'hyperplasie de la zone glomérulée surrénale.

Des modifications électrocardiographiques évoquant une rétention du potassium ont été observées aux doses élevées. La dose de 5/50 mg/kg a entraîné des morts liées à des déséquilibres électrolytiques. La dose de 2,5/25 mg/kg, augmentée à 4,0/40 mg/kg/jour, a été tolérée pendant six mois.

#### Chlorhydrate d'amiloride

AUX DOSES PLUS ÉLEVÉES, UNE HYPERKALIÉMIE MODÉRÉE À ÉLEVÉE EST APPARUE CHEZ TOUTES LES ESPÈCES. LES TAUX SÉRIQUES DE SODIUM ET DE CHLORURE ONT DIMINUÉ.

Les rats ont reçu de l'amiloride par voie orale à des doses quotidiennes de 2,5, 5 et 10-15 mg/kg/jour jusqu'à 18 mois. Les doses de 10-15 mg/kg/jour ont augmenté la fréquence d'animaux morts, probablement à cause des déséquilibres électrolytiques graves.

Lors d'une étude de six semaines, on a observé des ulcérations GI chez un chien sur les quatre qui avaient reçu 2,5 mg/kg, et chez 2 chiens sur les 4 qui avaient reçu 10 mg/kg.

Les rats ont reçu du chlorhydrate d'amiloride par voie orale à raison de 0, 2,5, 5,0 et 10-15 mg/kg jusqu'à 80 semaines. L'inhibition du gain pondéral a été constatée chez les rats mâles. Les changements causés par le médicament incluaient des altérations des taux d'électrolytes urinaires et sériques (ce qui a causé de graves symptômes dans le groupe qui a reçu la dose élevée), une hyperplasie réversible de la zone glomérulée à toutes les doses, et une dilatation des tubules rénaux à 10 mg/kg/jour.

Les chiens qui ont reçu des doses de 0, 2, 4 et 8 mg/kg/jour (base) par voie orale, pendant un an, ont affiché des modifications du poids corporel, de la consommation d'eau et des électrolytes sériques. La fréquence des résultats positifs de la recherche de sang occulte dans les selles était légèrement plus élevée chez les animaux traités, mais aucun signe d'ulcération gastro-intestinale n'a été observé. On a constaté une hyperplasie, dépendante de la dose, de la zone glomérulée de la surrénale chez tous les chiens traités.

Les singes ont reçu de l'amiloride par voie orale à raison de doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, 5 jours/semaine, pendant 49 semaines. L'excitabilité et l'irritabilité, le déséquilibre électrolytique et l'augmentation du poids de la surrénale ont été observés à la dose de 12 mg/kg/jour. On a rapporté une augmentation de l'excrétion urinaire de l'aldostérone chez les animaux qui ont reçu la dose élevée.

#### Études spéciales concernant la zone glomérulée surrénale, l'hyperplasie et le diabète

Le chlorhydrate d'amiloride a entraîné une hyperplasie, dépendante de la dose, de la zone glomérulée du cortex surrénal chez le rat et le chien; chez les singes, il n'a pas causé d'hyperplasie de la surrénale, mais le poids de leur surrénal a augmenté. Chez le rat, le caractère réversible de l'hyperplasie a été démontré une fois que le médicament a été administré pendant 58 semaines et que les animaux ont été mis sous observation pendant 22 semaines additionnelles. Il a été démontré que l'hyperplasie disparaissait 19 à 30 jours après l'arrêt du traitement, et les surrénales devenaient normales dans les 30 à 58 jours suivants. L'hyperplasie peut être réduite si on substitue de la saline physiologique à l'eau d'abreuvement. Lors d'une étude sur la tératogénicité menée chez la souris, l'hyperplasie de la zone glomérulée surrénale s'est produite chez les mères, mais non chez les souriceaux. On pense que l'hyperplasie est causée par l'altération des électrolytes sériques et (ou) l'inhibition de l'activité de l'aldostérone.

On n'a pas observé d'effet sur le métabolisme des glucides lorsque la toxicité du chlorhydrate d'amiloride a été étudiée chez des rats diabétiques obèses Zucker et chez des rats normaux-minces. Le chlorhydrate d'amiloride n'a pas eu d'effet indésirable sur la tolérance au glucose lors d'expériences sur l'administration aiguë à des rats ou d'une étude de toxicité chronique menée chez des chiens.

#### Association amiloride-hydrochlorothiazide

Les rats ont reçu 5/100, 10/500 mg/kg d'amiloride/hydrochlorothiazide pendant 5 jours/semaine, durant 25 semaines. Le taux de mortalité était élevé chez les animaux qui avaient reçu la dose élevée. Les chiens ont reçu 1/5, 4/40 mg/kg d'amiloride/hydrochlorothiazide pendant 5 à 7 jours/semaine, durant 25 semaines, et 5/50 mg/kg pendant 7 jours/semaine, durant 13 semaines. Aux doses plus élevées, les effets toxiques observés chez les rats et les chiens étaient l'hyperplasie de la zone

glomérulée surrénale, le déséquilibre électrolytique, l'augmentation de l'AUS, les perturbations à l'ECG et des modifications focales de l'adiposité tubulaire du rein.

#### Études sur la tumorigénicité

Aucun effet tumorigène n'a été observé lorsque le chlorhydrate d'amiloride a été administré pendant 92 semaines à des souris, à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour, et pendant 104 semaines à des rats à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg/jour.

#### Études sur la reproduction

Les associations de chlorhydrate d'amiloride/hydrochlorothiazide ont été administrées par voie orale à des souris gravides à des doses de 1/5, 5/25 et 5/50 mg/kg/jour (12,5 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain) et à des lapines gravides à des doses de 1,0/2,5, 1/5 et 4/20 mg/kg/jour (10/20 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain). Dans une deuxième étude menée chez des lapines gravides, l'association chlorhydrate d'amiloride/hydrochlorothiazide a été administrée à des doses de 0,5/5, 1/10 et 2/20 mg/kg/jour (5 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain). Chez ces espèces, on n'a observé aucun effet tératogène embryotoxique, fœtotoxique ou maternotoxique attribuable au traitement.

On n'a noté aucun effet sur l'efficacité reproductive ou la fertilité de rats albinos ayant reçu 2, 4 ou 8 mg/kg/jour d'amiloride (base) par voie orale. À raison de la dose la plus élevée, le taux de croissance et la consommation alimentaire ont diminué. Les doses de 4 et 8 mg/kg/jour ont été administrées sans produire d'effet vers la fin de la gestation et pendant la croissance. La dose élevée a eu un effet nuisible sur la survie et la croissance de la portée.

#### Carcinogénicité

##### Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer si l'hydrochlorothiazide a un effet cancérogène chez l'animal.

Le potentiel mutagène du médicament a été évalué dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Certains résultats positifs ont été obtenus lors des tests *in vitro*. Cependant, toutes les études *in vivo* ont obtenu des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement oral. On a donc conclu que même s'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

## RÉFÉRENCES

1. Antcliffe AC, Beevers DG, Hamilton M, Harpur JE. The use of amiloride hydrochloride in the correction of hypokalemic alkalosis induced by diuretics. *Postgrad Med J* 1971; 47: 644-647.
2. Bergstrom J, Friden AM. The effect of hydrochlorothiazide and amiloride administered together on muscle electrolytes in normal subjects. *Acta Med Scand* 1975; 197: 415-419.
3. Bull MB, Laragh JH. Amiloride, a potassium-sparing natriuretic agent. *Circulation* 1968; 37: 45-53.
4. Castenfors H. Long term effect of timolol and hydrochlorothiazide, or hydrochlorothiazide and amiloride in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 97-103.
5. George CF. Amiloride handling in renal failure. *Br J Pharmacol* 1980; 9: 94-95.
6. Gombos EA, Freis ED, Moghadam A. Effects of MK-870 in normal subjects and hypertensive patients. *N Eng J Med* 1966; 275:1215-1220.
7. Kohvakka A, Eisalo A, Manninen V. Maintenance of potassium balance during diuretic therapy. *Acta Med Scand* 1979; 205: 319-324.
8. Larochelle P, Logan AG. Hydrochlorothiazide-amiloride versus hydrochlorothiazide alone for essential hypertension: effects on blood pressure and serum potassium level. *Canad Med Assoc J* 1985; 132: 801-805.
9. Leary WP, Reyes AJ, Van der Byl K. Effects of a combination of hydrochlorothiazide and amiloride on urinary magnesium excretion in healthy adults. *Curr Ther Res* 1984; 35: 293-300.
10. McMahon FG, Okun R, Vaicaitis JS. Multicenter study of amiloride/hydrochlorothiazide once-daily and triamterene/hydrochlorothiazide twice-daily: antihypertensive and potassium-sparing effects. *Curr Ther Res* 1983; 34: 357-364.
11. Monographie de Moduret, Merck Sharp & Dohme Canada ltée. Date de révision : 11 juin 1982.
12. Multicenter Diuretic Cooperative Study Group. Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141:482-486.
13. *Physicians Desk Reference* 1988; 1370- 1372.
14. RuilopeL, Alcazar JM, Diaz VP, Jarillo MD, Millet VG, Rodicio JL. A fixed combination of essential hypertension. *Clin Ther* 180; 3: 15-20.
15. Senewiratne B, Sherlock S. Amiloride (MK 870)in patients with ascites due to cirrhosis of the liver. *Lancet* 1968; 1: 120-122.
16. Svendsen UG, Ibsen H, Rasmussen S, Leth A, Nielsen MD, Dige-Petersen H, Giese J. Effects of amiloride on plasma and total body potassium, blood pressure, and the renin-angiotensin-aldosterone system in thiazide-treated.hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 448-453.

17. U.S.F.D.A. Documents; SBOA NDA 18-200, 18-201; 1981. 1-84. Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data NDA 18-201; 10/24/79. 1-11. *Pharmacologist's Summary NDA 11-835 03/22/67.1-2.*
18. Van Soeren F. The antihypertensive and biochemical effects of hydrochlorothiazide/amiloride (Moduretic) versus chlorthalidone. *J Int Med Res* 1980; 8: 132-135.
19. Venkata C, Holland 08, Kaplan NM. Attenuation of diuretic-induced hypokalemia by amiloride, a potassium-sparing agent. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 484-487.
20. Whight C, Morgan T, Carney S, Wilson M. Diuretics, cardiac failure and potassium depletion: a rational approach. *Med J Aust* 1974; 2: 831-833.
21. Yamada S, Reynolds TB. Amiloride (MK-870), a new antikaluretic diuretic: comparison to other antikaluretic diuretics in patients with liver disease and ascites. *Gastroenterology* 1970; 59: 833-841.
22. Zsoter TT, Hart F, Radde IC: Mechanism of antihypertensive action of prolonged administration of hydrochlorothiazide in rabbit and dog. *Circ Res* 1970; 27: 717-725.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU  
CONSOMMATEUR**

**Pr AA-AMILZIDE**  
**Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et**  
**d'hydrochlorothiazide USP**  
**5 mg / 50 mg**

**Veillez lire la présente notice attentivement avant de commencer à prendre AA-AMILZIDE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AA-AMILZIDE. Veuillez vous adresser à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous avez des questions sur votre état médical et votre traitement, et pour savoir si de nouveaux renseignements ont été publiés sur AA-AMILZIDE.**

**À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AA-AMILZIDE est utilisé chez les patients adultes pour :

- l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds chez les patients atteints de cirrhose (une maladie du foie);
- l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par des problèmes cardiaques, ou chez les patients dont la tension artérielle est élevée (hypertension), qui présentent de faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou qui ont besoin de maintenir des taux normaux de potassium.

**Les effets de ce médicament :**

AA-AMILZIDE contient une association de deux médicaments, le chlorhydrate d'amiloride et l'hydrochlorothiazide :

- Le chlorhydrate d'amiloride aide l'organisme à éliminer l'excès de sel, en maintenant une quantité normale de potassium (un électrolyte) dans le sang.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique qui augmente la miction, ce qui fait baisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il contribue à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre AA-AMILZIDE régulièrement même si vous vous sentez bien.

**Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :**

Ne prenez pas AA-AMILZIDE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'amiloride ou à l'hydrochlorothiazide, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous êtes allergique aux médicaments dérivés du sulfonamide (médicaments « sulfa »); l'ingrédient médicamenteux de la plupart d'entre eux se termine par « MIDE »;
- vous éprouvez des difficultés à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous avez des taux élevés de potassium (hyperkaliémie);
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale, d'une maladie rénale grave ou qui s'aggrave, ou de problèmes aux reins à cause du diabète (néphropathie diabétique);
- vous prenez des suppléments quelconques de potassium;
- vous prenez d'autres médicaments d'épargne du potassium ou « des diurétiques »;
- vous allaitez; AA-AMILZIDE est excrété dans le lait maternel;
- vous présentez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - une intolérance au galactose,
  - un déficit en lactase de Lapp,
  - une malabsorption du glucose ou du galactose;

car le lactose est un ingrédient non médicamenteux contenu dans AA-AMILZIDE.

**Ingrédients médicinaux :**

Chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide.

**Ingrédients non médicinaux :**

Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, bicarbonate de sodium et laque d'aluminium à 40 % jaune soleil.

**Formes pharmaceutiques offertes :**

Comprimés contenant 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg d'hydrochlorothiazide.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT de prendre AA-AMILZIDE, parlez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si :

- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous êtes atteint de diabète, d'une maladie du foie, du cœur ou des reins;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiopulmonaire (une maladie qui affecte les poumons et le cœur);
- vous avez subi une sympathectomie (chirurgie visant à ôter une partie des nerfs de la moelle épinière);
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- vous avez un ulcère à l'estomac (gastroduodéal);
- vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de sueurs;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.
- vous avez été atteint d'un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous avez plus de chances de présenter un cancer de la peau, car vous avez une peau de couleur pâle, vous subissez facilement des coups de soleil ou vous prenez des médicaments pour supprimer vos réactions immunitaires.

**Risque de cancer de la peau :**

AA-AMILZIDE contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez AA-AMILZIDE depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant que vous prenez AA-AMILZIDE:

- Vérifiez régulièrement que votre peau ne présente pas de nouvelles lésions. Examinez les zones les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS d'au moins 30) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.
- Pendant le traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière UV, ou en cas d'apparition d'une lésion cutanée inattendue (comme une masse, une bosse, une plaie ou une plaque).

**L'hydrochlorothiazide contenu dans AA-AMILZIDE peut causer des troubles oculaires soudains :**

- **Myopie** : difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble soudaine.
- **Glaucome** : augmentation de la pression à l'intérieur des yeux, douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, il peut entraîner une perte de vision permanente.

Ces troubles oculaires sont apparentés et peuvent se produire de quelques heures à quelques semaines après le début du traitement par AA-AMILZIDE.

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant le traitement par AA-AMILZIDE. Il faut réduire au minimum votre exposition à la lumière du soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au traitement.

**Conduite automobile et fonctionnement de machines** : Avant d'effectuer des tâches qui demandent une certaine vigilance, attendez de savoir comment vous réagissez à AA-AMILZIDE. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent survenir surtout après la prise de la première dose, et lorsqu'on augmente la dose du médicament.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme c'est le cas de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Veuillez faire savoir à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de la médecine parallèle.

Voici les agents qui peuvent interagir avec AA-AMILZIDE :

- L'hormone corticosurrénale (ACTH) servant à traiter le syndrome de West.
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) ou les narcotiques (analgésiques puissants). Ils peuvent faire baisser la tension artérielle et causer des étourdissements lorsque vous vous levez après avoir été allongé ou assis.
- L'amphotéricine B, un antifongique.
- Des anticancéreux, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Des antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Des antidiabétiques comme l'insuline et des médicaments à prise orale.
- Les résines de l'acide biliaire utilisées pour diminuer le taux de cholestérol.
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- La digoxine, un médicament pour le cœur.
- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent la fonction intestinale comme l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate.
- Les médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide.
- Le lithium utilisé pour traiter les maladies bipolaires.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour calmer la douleur et l'enflure. Par exemple, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- D'autres médicaments qui diminuent la tension artérielle.

Lorsqu'ils sont pris en association avec AA-AMILZIDE, ils peuvent diminuer excessivement la tension artérielle.

- Les relaxants des muscles squelettiques utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Prenez AA-AMILZIDE exactement de la manière prescrite. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

AA-AMILZIDE peut être pris avec ou sans aliments. Si AA-AMILZIDE vous cause des problèmes d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

#### **Dose habituelle chez l'adulte :**

Pour l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds chez les patients atteints d'une cirrhose : un comprimé une fois par jour. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour, à prendre en une seule dose ou en doses fractionnées.

Pour l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par des problèmes au cœur : un ou deux comprimés, une fois par jour ou en doses fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour.

Pour la tension artérielle élevée (hypertension) : un ou deux comprimés, une fois par jour ou en doses fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser quatre comprimés par jour.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop d'AA-AMILZIDE, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

#### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent inclure :

- crampes, spasmes et douleurs musculaires, faiblesse, agitation;
- étourdissements, picotements aux doigts, maux de tête, vertiges, difficultés à dormir, nervosité, somnolence, fatigue, épuisement;
- constipation, diarrhée, nausée, vomissements, diminution de l'appétit, malaise d'estomac, hypertrophie des glandes de la bouche, douleurs à l'estomac, hoquet, soif, flatulence, mauvais goût dans la bouche, sécheresse de la bouche;
- diminution de la libido;
- saignements sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau, démangeaisons, bouffées de chaleur
- congestion nasale.

**Si l'un de ces effets est grave, veuillez en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

AA-AMILZIDE peut entraîner des anomalies des résultats des

analyses de sang. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme ou effet		Veillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin.
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Hypotension :</b> étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère. Peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à debout.	√		
	<b>Diminution des taux de potassium dans le sang :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		√	
	<b>Cancer de la peau autre que le mélanome :</b> masse ou plaque de couleur anormale sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement. Les masses cancéreuses sont rouges/roses et fermes. Elles se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme ou effet	Veillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin.		
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.		√	
	<b>Atteinte rénale :</b> modification de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√	
	<b>Trouble hépatique :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit		√	
	<b>Augmentation du taux sanguin de sucre :</b> miction fréquente, soif et faim	√		
	<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
	<b>Saignements gastro-intestinaux :</b> selles noires ou sang dans les selles		√	
				√



<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme ou effet	Veillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin.
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	✓		
<b>Dépression :</b> sentiment de tristesse, manque d'intérêt à l'égard des activités habituelles, variation du poids et troubles du sommeil	✓		
<b>Confusion mentale :</b> incapacité à se rappeler de la date, du lieu où vous vous trouvez et de qui vous êtes	✓		
<b>Angine :</b> douleur à la poitrine			✓
<b>Rare</b>		✓	
<b>Diminution du taux de plaquettes :</b> bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
<b>Diminution du taux de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes d'allure grippale		✓	
<b>Très rare</b>			✓
<b>Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse :</b> excoriation grave de la peau, surtout près de la bouche et des yeux			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme ou effet	Veillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin.
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Inconnue</b>			✓
<b>Troubles oculaires :</b> – <b>Myopie :</b> difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble soudaine – <b>Glaucome :</b> augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux			✓
<b>Anémie :</b> fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale qui persiste et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées, vomissements		✓	
<b>Encéphalopathie hépatique :</b> tendance à oublier, confusion, irritabilité; dormir pendant la journée et être réveillé la nuit.			✓
<b>Angéite nécrosante :</b> fièvre, douleur à l'estomac, engourdissements et picotements aux mains et aux pieds, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, changements de la fréquence des mictions			✓

<https://www.aapharma.ca/fr/>, or by calling 1-877-998-9097.

La présente notice a été préparée par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 06 juin 2019

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Veillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin.</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Souffrance respiratoire :</b> difficulté à respirer, essoufflements, coloration bleue de la peau autour de la bouche, des lèvres et des ongles des doigts			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas de tout effet imprévu pendant le traitement par AA-AMILZIDE, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.*

#### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30 °C).

**Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

#### **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/medeffets-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**

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-AMILZIDE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>. Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant