

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MIDAMOR[®]

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride, USP

5 mg

Agent antikaliurétique avec propriétés diurétiques

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road Unit #1
Vaughan (Ontario)
M9L 1T9**

DATE DE PRÉPARATION :
Le 25 août 2010

N° de contrôle : 139934

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MIDAMOR®

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride USP

5 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antikaliurétique avec propriétés diurétiques

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate d'amiloride est un agent antikaliurétique qui exerce une activité natriurétique, diurétique et antihypertensive légère. Ses effets peuvent s'ajouter à ceux des diurétiques thiazidiques ou d'autres agents salidiurétiques. Le chlorhydrate d'amiloride est surtout utilisé à titre d'agent d'épargne du potassium chez des patients sélectionnés recevant des diurétiques kaliurétiques. Le chlorhydrate d'amiloride altère le mécanisme à la source de l'échange sodium-potassium dans le tubule contourné distal et le tube collecteur du néphron. L'augmentation de l'excrétion du sodium et la diminution de l'excrétion du potassium et des ions hydrogène sont induites en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui laisse supposer une action directe du médicament sur le tubule. L'excrétion de chlorure peut rester inchangée ou augmenter légèrement sous l'effet d'un traitement continu.

L'administration concomitante de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide a entraîné une excrétion de magnésium moindre que celle qu'ont entraînée des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse utilisés seuls.

Environ 50 % d'une dose orale est absorbé. Le chlorhydrate d'amiloride commence généralement à agir dans les deux heures qui suivent la prise d'une dose orale. Son effet sur l'excrétion d'électrolytes atteint un pic après 6 à 10 heures et dure environ 24 heures. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 à 4 heures, et sa demi-vie plasmatique varie entre 6 et 9 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 dans l'urine sous forme inchangée, et 40 % est excrété dans les selles sur une période de 72 heures. Dans le cadre d'études cliniques, le chlorhydrate d'amiloride s'est révélé avoir peu d'effets sur le débit de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité a été menée chez des volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du chlorhydrate d'amiloride ont été mesurés après l'administration orale de comprimés de la formule B (d'appoint) de Midamor[®] (1 x 5 mg) et de comprimés de la formule A (originale) de Midamor[®] (1 x 5 mg), puis ces valeurs ont été comparées entre elles. Les résultats associés aux données mesurées sont résumés ci-dessous :

Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité (Dose : 1 x 5 mg), données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)		
	Midamor [®] (B)	Midamor [®] (A) †	
ASC _T (ng•h/mL)	85,8 88,2 (23)	86,9 89,3 (21)	98,7
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	91,6 92,9 (17)	91,7 93,1 (17)	99,8
ASC ₁ (ng•h/mL)	92,9 95,7 (23)	92,6 95,3 (22)	100,3
C _{max} (ng/mL)	5,45 5,57 (20)	5,46 5,56 (19)	99,9
T _{max} (h)*	3,92 (25)	3,86 (27)	-
T _{1/2} (h)*	20,4 (47)	17,4 (25)	-
* Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %).			
** Fondé sur l'estimation par les moindres carrés.			
† Midamor [®] , commercialisé par Merck Frosst, acheté au Canada.			

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MIDAMOR[®] (chlorhydrate d'amiloride) est indiqué, seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou d'autres diurétiques kaliurétiques, dans le traitement de la cirrhose hépatique accompagnée d'ascite et d'œdème.

MIDAMOR[®] est indiqué comme traitement adjuvant aux diurétiques thiazidiques ou à d'autres diurétiques kaliurétiques chez les patients qui présentent un œdème d'origine cardiaque ou une hypertension, et qui :

- a) présentent une hypokaliémie; ou
- b) chez qui le maintien des taux sériques normaux de potassium est tenu comme étant important sur le plan clinique, par exemple les patients soumis à une digitalisation, les patients dont l'apport alimentaire en potassium est inadéquat ou les patients qui présentent des arythmies cardiaques.

Utilisation chez les patients présentant une cirrhose hépatique accompagnée d'ascite et d'œdème

Lorsqu'il est utilisé seul, MIDAMOR[®] peut entraîner une diurèse satisfaisante, associée à une perte moins importante de potassium et à une réduction du risque d'alcalose métabolique. Dans les cas réfractaires, MIDAMOR[®] peut être administré en concomitance avec des diurétiques kaliurétiques pour favoriser l'obtention d'une diurèse satisfaisante, tout en maintenant un équilibre électrolytique plus adéquat dans le sang. Comme c'est le cas de tout traitement des ascites associées la cirrhose hépatique, les principaux objectifs sont la perte de poids et le maintien de l'équilibre électrolytique (voir la section PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie

MIDAMOR[®] (chlorhydrate d'amiloride) ne doit pas être utilisé en présence d'un taux sérique élevé de potassium (voir la section MISES EN GARDE).

Traitement antikaliurétique ou sels de potassium

Les autres agents antikaliurétiques et les suppléments de potassium sont contre-indiqués chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate d'amiloride (un tel traitement d'association est souvent lié à une augmentation rapide du taux plasmatique de potassium).

Insuffisance rénale

L'utilisation de MIDAMOR[®] est contre-indiquée en présence d'anurie, d'insuffisance rénale aiguë, de maladie rénale grave ou évolutive et de néphropathie diabétique (voir la section MISES EN GARDE).

Hypersensibilité

MIDAMOR[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit.

MISES EN GARDE

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie (c.-à-d. un taux sérique de potassium supérieur à 5,5 mEq/L) a été signalée chez des patients qui ont reçu des comprimés de chlorhydrate d'amiloride, seuls ou en concomitance avec des

diurétiques; ce sont principalement des patients âgés, des patients diabétiques et des patients hospitalisés qui présentaient une cirrhose hépatique ou un œdème cardiaque ainsi qu'une insuffisance rénale confirmée, qui étaient gravement malades ou qui suivaient un traitement diurétique intensif. Comme certains patients sont décédés, il faut surveiller attentivement les données cliniques des patients, ainsi que les résultats des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG), afin de déceler tout signe d'hyperkaliémie et d'acidose. Il est important de surveiller le taux sérique de potassium, car l'hyperkaliémie n'est pas toujours associée à un tracé anormal de l'ECG.

Les signes ou symptômes précurseurs d'hyperkaliémie comprennent la paresthésie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la paralysie flasque des extrémités, la bradycardie, l'état de choc et les tracés d'ECG anormaux.

Chez les patients présentant une hyperkaliémie, les tracés anormaux d'ECG sont surtout caractérisés par une onde T ample et pointue ou des élévations par rapport aux tracés précédents. Les tracés peuvent également montrer un rétrécissement de l'onde R et une augmentation de la profondeur de l'onde S, un élargissement ou même la disparition de l'onde P, un élargissement croissant du complexe QRS, la prolongation de l'intervalle PR et un abaissement du segment ST.

En présence d'hyperkaliémie, les patients qui prennent MIDAMOR[®] (chlorhydrate d'amiloride) doivent cesser immédiatement le traitement. Dans les cas où le taux sérique de potassium dépasse 6,5 mEq par litre, des mesures visant à abaisser activement ce taux doivent être entreprises. Ces mesures comprennent l'administration intraveineuse d'une solution de bicarbonate sodique ou l'administration de glucose par voie orale ou parentérale en concomitance avec une préparation d'insuline à action rapide. Au besoin, une résine échangeuse de cations, par exemple du sulfonate de polystyrène de sodium, peut être administrée par voie orale ou par lavement. Une dialyse pourrait être nécessaire en cas d'hyperkaliémie persistante.

Diabète sucré

Une hyperkaliémie a été souvent signalée chez des patients diabétiques qui recevaient du chlorhydrate d'amiloride, surtout si ces patients présentaient une maladie rénale chronique ou une azotémie prénale. Quelques cas de décès sont survenus dans ce dernier groupe de patients. Si le traitement par MIDAMOR[®] est considéré comme essentiel, il faut donc utiliser ce médicament avec prudence chez les patients dont le diabète est soupçonné ou confirmé, et ce, seulement après avoir d'abord évalué leur fonction rénale.

Il faut surveiller attentivement les taux sériques de potassium tout au long du traitement.

Un patient dont le diabète sucré était mal maîtrisé et chez qui une hyperkaliémie grave s'est manifestée pendant son traitement au chlorhydrate d'amiloride est décédé après avoir subi deux tests répétés de tolérance au glucose par voie intraveineuse. Les patients doivent donc cesser de prendre MIDAMOR[®] au moins 3 jours avant de subir un test de tolérance au glucose.

Acidose métabolique ou respiratoire

Le traitement antikaliurétique doit être entrepris avec prudence chez les patients qui présentent un risque d'acidose respiratoire ou métabolique, par exemple les patients atteints de maladie cardio-pulmonaire ou de diabète. Si MIDAMOR[®] est administré à ces patients, une surveillance régulière de l'équilibre acide-base est nécessaire. Les perturbations de l'équilibre acide-base changent le rapport potassium extracellulaire / potassium intracellulaire, et l'apparition d'acidose peut être associée à une augmentation rapide du taux sérique de potassium.

Insuffisance rénale

Le médicament ne doit pas être administré sans recourir à une surveillance attentive et régulière des taux sériques d'électrolytes, de créatinine et d'azote uréique du sang chez les patients ayant une insuffisance rénale qui se distinguent de ceux mentionnés dans la section CONTRE-INDICATIONS et qui présentent un taux d'azote uréique du sang supérieur à 30 mg par 100 mL, des taux sériques de créatinine supérieurs à 1,5 mg par 100 mL, un taux d'urée dans le sang supérieur à 60 mg par 100 mL ou un diabète sucré. La rétention de potassium associée à l'utilisation de chlorhydrate d'amiloride est accentuée en présence d'insuffisance rénale et peut évoluer rapidement vers une hyperkaliémie. Une prolongation de l'excrétion de chlorhydrate d'amiloride a été signalée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS

Déséquilibre électrolytique et augmentation du taux d'azote uréique du sang

Une hyponatrémie et une hypochlorémie peuvent survenir lorsque MIDAMOR® (chlorhydrate d'amiloride) est utilisé en concomitance avec d'autres diurétiques. Une augmentation du taux d'azote uréique du sang a été signalée. Cette augmentation est généralement accompagnée d'une importante élimination des liquides, surtout lorsqu'un diurétique a été administré chez des patients gravement malades, par exemple ceux qui présentaient une cirrhose hépatique accompagnée d'ascite et d'alcalose métabolique ou un œdème résistant. Il est donc important de surveiller attentivement les taux sériques d'électrolytes et d'azote uréique du sang durant le traitement par MIDAMOR®.

Effets liés à la diurèse chez les patients cirrhotiques

Les patients présentant une cirrhose hépatique accompagnée d'ascite sont intolérants aux variations prononcées de l'équilibre électrolytique et présentent souvent déjà une hypokaliémie en raison d'un

hyperaldostéronisme secondaire. Lorsque ces patients reçoivent un diurétique par voie orale, ils doivent être surveillés de près, et la diurèse doit se faire graduellement.

Une encéphalopathie hépatique, caractérisée par des tremblements, de la confusion et le coma, a été liée au traitement au chlorhydrate d'amiloride.

Certains patients cirrhotiques présentaient déjà une jaunisse qui s'est aggravée, mais on ignore si ce phénomène est lié au médicament.

Utilisation chez les femmes enceintes

Dans le cadre d'études de tératologie sur le chlorhydrate d'amiloride chez le lapin et la souris, aucune lésion apparente n'a été observée chez le fœtus. Des études de reproduction chez le rat n'ont montré aucune altération manifeste de la fertilité. Une dose environ cinq fois supérieure ou plus à la dose quotidienne maximale administrée chez l'humain a entraîné une légère toxicité chez le rat et le lapin adultes, ainsi qu'un retard de croissance et une durée de vie plus courte chez les ratons.

Chez le rat, une infime quantité du médicament a traversé la barrière placentaire.

Comme l'expérience clinique est limitée, MIDAMOR[®] n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. Si le médicament est administré à une femme en âge de procréer, il faut sopeser les bienfaits potentiels du médicament par rapport aux risques potentiels pour le fœtus.

Utilisation chez les femmes qui allaitent

On ignore si le chlorhydrate d'amiloride est excrété dans le lait maternel; cependant, ce phénomène a été démontré chez le rat. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que des

effets indésirables graves peuvent survenir, il faut déterminer s'il est préférable de cesser l'allaitement ou de cesser l'administration du médicament, selon l'importance du traitement pour la mère.

Utilisation chez les enfants

Comme il n'a pas encore été déterminé si le chlorhydrate d'amiloride peut être utilisé chez les enfants, MIDAMOR® n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses

En général, il est préférable de ne pas administrer du lithium en même temps que des diurétiques, car ceux-ci peuvent réduire la clairance rénale du lithium et entraîner un risque élevé de toxicité au lithium.

L'administration de chlorhydrate d'amiloride en concomitance avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la cyclosporine ou le tacrolimus peut accroître le risque d'hyperkaliémie. Si ces agents doivent être administrés en concomitance pour traiter une hypokaliémie confirmée, il faut donc faire preuve de prudence et surveiller fréquemment le taux sérique de potassium.

L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'agents épargneurs du potassium, y compris le chlorhydrate d'amiloride, peut causer une hyperkaliémie et une insuffisance rénale, surtout chez les patients âgés. Par conséquent, lorsque le chlorhydrate d'amiloride est administré en concomitance avec des AINS, il faut surveiller attentivement la fonction rénale et les taux sériques de potassium.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus grave, quoique rarement observé, du chlorhydrate d'amiloride est l'hyperkaliémie symptomatique (les symptômes d'hyperkaliémie peuvent comprendre la paresthésie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la paralysie flasque des extrémités, la bradycardie, l'état de choc et des tracés d'ECG anormaux) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Le tableau ci-dessous indique à quelle fréquence les effets indésirables sont survenus dans le cadre d'études cliniques (chez 837 patients traités au chlorhydrate d'amiloride).

	Fréquence ≥ 3 %	Fréquence > 1 % - < 3 %	Fréquence ≤ 1 %
Appareil gastro-intestinal (chez 12,1 % des patients)	Nausées/anorexie (6,1 %) Diarrhée (3,8 %) Vomissements (3,3 %)	Douleurs abdominales Flatulences douloureuses Altération de l'appétit Constipation	Jaunisse Saignements GI Sensation d'abdomen gonflé Trouble GI Soif Brûlures d'estomac Flatulences Dyspepsie Sécheresse de la bouche
Système nerveux central (chez 9,6 % des patients)	Céphalées (7,6 %)	Étourdissements Encéphalopathie	Paresthésie Tremblements Vertige Nervosité Confusion mentale Insomnie Baisse de libido Dépression Somnolence
Métabolisme (chez 8,0 % des patients)	Hyperkaliémie asymptomatique (8,0 %)		Hyperkaliémie asymptomatique Hyponatrémie
Appareil musculo-squelettique (chez 6,1 % des patients)		Crampes musculaires Faiblesse Fatigabilité	Douleur articulaire Douleur aux jambes Douleur dorsale Douleur thoracique Douleur au cou et aux épaules Douleur aux extrémités
Appareil respiratoire (chez 2,0 % des patients)		Toux Dyspnée	Essoufflement
Appareil génito-urinaire (chez 3,8 % des patients)		Impuissance	Polyurie Dysurie Miction fréquente Spasmes de la vessie
Système cardiovasculaire (chez 1,5 % des patients)			Angine de poitrine Hypotension orthostatique Arythmie Palpitation Chez un patient, un blocage cardiaque partiel a évolué en blocage cardiaque complet
Dermatologie			Éruptions cutanées

	Fréquence ≥ 3 %	Fréquence > 1 % - < 3 %	Fréquence ≤ 1 %
(chez 1,9 % des patients)			Prurit Alopécie
Organes des sens (chez 2,9 % des patients)			Troubles de la vue Congestion nasale Élévation de la pression intra-oculaire Acouphène

Effets indésirables de cause inconnue

D'autres effets indésirables, signalés dans de rares cas, n'ont pu être établis comme étant liés au médicament. Cependant, cette possibilité ne peut être écartée. Ces effets étaient les suivants :

- Activation d'un ulcère gastro-duodéal déjà probablement présent
- Anémie aplastique
- Neutropénie
- Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique
- Hyperuricémie

Chez certains patients cirrhotiques, la jaunisse associée à la maladie sous-jacente s'est aggravée, mais on ignore si ce phénomène est lié à la prise du médicament.

Chez les patients qui présentaient déjà une forme grave de maladie du foie, une encéphalopathie hépatique, caractérisée par des tremblements, de la confusion et le coma, ainsi qu'une aggravation de la jaunisse, a été liée à la prise de diurétiques, y compris le chlorhydrate d'amiloride.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE

Aucune donnée n'est disponible sur la surdose chez les humains.

On ignore si le médicament peut être éliminé par dialyse.

En cas d'hyperkaliémie, des mesures doivent être prises activement pour réduire les taux sériques de potassium (voir la section MISES EN GARDE).

Les signes et symptômes de surdose les plus susceptibles de se manifester sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Ils peuvent être traités selon les procédures établies. Il faut alors interrompre le traitement par MIDAMOR® (chlorhydrate d'amiloride) et surveiller le patient de près. Il n'existe pas d'antidote. Il faut induire des vomissements ou effectuer un lavage gastrique. Il ne s'agit que d'un traitement de soutien symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'incidence d'hyperkaliémie est liée à la dose, ce dont il faut tenir compte, surtout à des doses quotidiennes supérieures à 10 mg.

Cirrhose hépatique accompagnée d'ascite et d'œdème

Le traitement doit être amorcé par une faible dose de MIDAMOR® (chlorhydrate d'amiloride), c.-à-d. un comprimé de 5 mg par jour, en concomitance avec une faible dose d'un diurétique (autre qu'un antikaliurétique). Le cas échéant, la dose de ces deux médicaments peut être augmentée graduellement, jusqu'à l'obtention d'une diurèse adéquate. La dose maximale de MIDAMOR® est de quatre comprimés (20 mg) par jour. Comme les doses d'entretien peuvent être plus faibles que les doses nécessaires à la diurèse, il faut tenter de réduire la dose quotidienne une fois que le poids du patient s'est stabilisé. Une perte

de poids graduelle est particulièrement souhaitable chez les patients cirrhotiques, afin de réduire le risque d'effets indésirables liés aux diurétiques.

Lorsque MIDAMOR[®] est utilisé seul, la dose quotidienne initiale doit être de deux comprimés à 5 mg (en une dose unique ou en un comprimé deux fois par jour). La dose peut être augmentée au besoin; cependant, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser quatre comprimés (20 mg). Une fois la diurèse obtenue, la dose peut être réduite par paliers de un comprimé jusqu'à la dose la plus faible nécessaire.

Œdème d'origine cardiaque

MIDAMOR[®], à raison de un ou deux comprimés à 5 mg par jour, est administré avec la dose antihypertensive habituelle d'un agent diurétique (autre qu'un antikaliurétique). La plupart du temps, cette dose est suffisante. Si le taux de potassium reste faible, la dose de MIDAMOR[®] pourra être augmentée graduellement. La dose maximale de MIDAMOR[®] est de quatre comprimés (20 mg) par jour.

La dose optimale est déterminée en fonction du taux sérique de potassium. Il faut tenter de réduire la dose pour parvenir à un traitement d'entretien, qui peut être intermittent.

Hypertension

MIDAMOR[®], à raison de un ou deux comprimés à 5 mg par jour, est administré avec la dose antihypertensive habituelle d'un agent diurétique (autre qu'un antikaliurétique). La dose peut être ajustée au besoin. Une dose quotidienne de plus de deux comprimés à 5 mg de MIDAMOR[®] n'est généralement pas nécessaire; quelle que soit la situation, la dose maximale est de quatre comprimés (20 mg) par jour.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

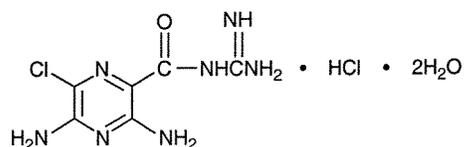
Substance pharmaceutique

Nom commun : chlorhydrate d'amiloride

Noms chimiques : 1) Pyrazinecarboxamide, 3,5-diamino-N-(aminoiminométhyl)-6-chloro-, monochlorhydrate dihydraté;
2) N-Amidino-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide monochlorhydrate dihydraté

Formule moléculaire : $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Formule développée :



Masse moléculaire : 302,12

Description : Composé cristallin hydrosoluble, inodore ou presque, de couleur jaune ou jaune-vert.

Composition

Chaque comprimé contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune.

Recommandations concernant la stabilité et l'entreposage

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

PRÉSENTATION

Comprimés de 5 mg de MIDAMOR® : chaque comprimé jaune, en losange et biconvexe, porte le chiffre « 5 » gravé d'un côté et est lisse de l'autre, et contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride. Offerts en flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

La structure chimique du chlorhydrate d'amiloride n'est pas apparentée à celle des autres antikaliurétiques ou diurétiques connus. C'est le sel d'une base modérément forte (pKa 8,7).

Chez le rat et le chien, une dose orale de 0,1 mg/kg ou moins de chlorhydrate d'amiloride augmente l'excrétion du sodium et, de façon moins prononcée, l'excrétion de chlorure, mais non celle du potassium.

Un effet de rétention du potassium a été observé chez les animaux étudiés, surtout lorsque l'excrétion du potassium était élevée, par exemple au moment de l'administration de chlorure de potassium, après le prétraitement à l'acétazolamide ou aux thiazides, ou chez les rats traités à la désoxycorticostérone qui avaient subi une surrénalectomie. La natrurie est accompagnée d'une augmentation du pH urinaire, qui reflète une diminution de l'excrétion d'ions hydrogène.

Chez des chiens ayant reçu une dose orale de chlorhydrate d'amiloride, l'augmentation de l'excrétion de sodium était moindre que celle associée à des agents plus puissants, mais l'effet modéré sur l'excrétion de sodium durait plus longtemps. La natrurie n'augmente que modérément lorsque la dose orale passe de 0,25 à 4,0 mg/kg, et dure pendant plus de 6 heures.

Chez le rat, l'excrétion du sodium a augmenté lorsque le chlorhydrate d'amiloride était administré en concomitance avec le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide ou l'acétazolamide. Le chlorhydrate d'amiloride exerce un effet antagoniste sur l'action kaliurétique de l'autre diurétique. Des doses orales de chlorhydrate d'amiloride (de 0,1 à 0,5 mg/kg) ont augmenté l'excrétion de sodium et réduit l'excrétion de potassium chez des chiens qui ont reçu de l'acide éthacrynique (à 1,0 mg/kg) ou de l'hydrochlorothiazide (à 0,5 mg/kg) par voie orale.

Le chlorhydrate d'amiloride a augmenté le rapport d'excrétion Na^+/K^+ chez des rats ayant subi une surrénalectomie. De plus, chez des rats ayant subi une surrénalectomie et traités à l'aldostérone, à la désoxycorticostérone ou à l'hydrocortisone, le chlorhydrate d'amiloride a non seulement inversé l'effet de rétention de sodium induite par les corticostéroïdes, mais a aussi entraîné une augmentation du rapport d'excrétion Na^+/K^+ bien supérieure à la valeur obtenue chez les rats ayant subi une surrénalectomie qui n'ont pas été traités.

Des études d'arrêt d'écoulement réalisées chez des chiens montrent que le chlorhydrate d'amiloride inhibe la sécrétion tubulaire de potassium et la réabsorption de sodium dans la partie distale du néphron. Dans le cadre d'études sur la clairance rénale, une dose de 1,0 mg/kg administrée par voie intraveineuse n'a pas influé sur le débit de filtration glomérulaire, le débit plasmatique rénal effectif ou la réabsorption de glucose. Aucune donnée révélant une activité enzymatique à la base de l'action rénale du chlorhydrate d'amiloride n'a été trouvée. Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Lorsqu'il a été administré par voie parentérale (à raison de 2,5 à 5,0 mg/kg) à des chiens sous anesthésie, le chlorhydrate d'amiloride a entraîné une importante baisse de la tension artérielle, ainsi que des variations des tracés de l'électrocardiogramme. Les effets associés à la libération d'histamine dans le plasma ne sont pas apparents si le produit est injecté lentement ou administré à des doses plus faibles. Des chiens ont présenté une légère augmentation de la sécrétion gastrique et de la motilité intestinale après l'administration

d'une dose de 0,5 à 2,0 mg/kg par voie orale. L'administration dans le cadre d'un prétraitement au moyen d'une dose de 5 mg/kg/jour de chlorhydrate d'amiloride par voie orale pendant plusieurs jours n'a pas altéré la réponse des chiens à la ouabaine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀
Souris albinos de souche CF ₁ S	F	Orale	56 mg/kg ^a
Souris albinos de souche CF ₁ S	F	i.v.	24,5 mg/kg ^a
Rat (adulte) de souche CD Charles River	M et F	Orale	84,5 mg/kg ^a
		i.v.	38,9 mg/kg ^a
Rat (jeune adulte) de souche Camm	M	Orale	36 mg/kg ^b
	F	Orale	41 mg/kg ^b
Raton (sevré) de souche Camm	M	Orale	54 mg/kg ^b
	F	Orale	59 mg/kg ^b
Raton (allaité) de souche Camm	M et F	Orale	*

^a = mortalité à 14 jours

^b = mortalité à 5 jours

* En raison de la très grande variabilité des réponses chez les ratons allaités, il n'a pas été possible d'estimer une valeur de DL₅₀ reproductible.

Les principaux signes de toxicité étaient l'ataxie, la bradypnée, les tremblements et la perte du réflexe de redressement.

Toxicité subaiguë et chronique

UNE HYPERKALIÉMIE MODÉRÉE À MARQUÉE EST SURVENUE À DES DOSES SUPÉRIEURES À 8,0 mg/kg/jour. DES VARIATIONS ONT ÉTÉ OBSERVÉES À L'ÉLECTROCARDIOGRAMME. LES TAUX SÉRIQUES DE SODIUM ET DE CHLORURE ONT DIMINUÉ.

Des rats ont reçu une dose de 0, de 2,5, de 5, de 10 ou de 20 mg/kg/jour d'amiloride par voie orale pendant 5 semaines. Les doses plus faibles se sont révélées légèrement toxiques; des lésions gastriques, semblables à des ulcères de stress, ont été signalées à des doses de 10 et de 20 mg/kg/jour.

Des ulcérations superficielles de l'estomac ou de l'intestin ont été signalées chez 2 chiens sur 12 dans le cadre d'une étude de 6 semaines sur l'administration par voie orale.

Des rats ont reçu le chlorhydrate d'amiloride par voie orale à des doses de 0, de 2,5, de 5,0 et de 10 à 15 mg/kg pendant un maximum de 80 semaines. Une inhibition du gain de poids a été observée chez les rats mâles. Les variations dues au traitement comprenaient les altérations des taux urinaires et sériques de sodium et de potassium, la dilatation des tubules rénaux et l'hyperplasie liée à la dose de la zone glomérulée surrénale. Une hypotonie musculaire, une perte du réflexe de redressement et le coma sont survenus chez des rats moribonds (groupe de dose élevée). Dans le cadre d'une étude d'un an, des symptômes de déséquilibre électrolytique, y compris un paraphimosi, sont survenus à des doses de 10 mg/kg/jour.

Des chiens traités à des doses orales de 0, de 2, de 4 et de 8 mg/kg/jour (base) pendant un an ont présenté des altérations du poids, de la consommation d'eau et du taux sérique d'électrolytes. Un résultat positif de sang occulte dans les selles est survenu à une fréquence légèrement plus grande chez les animaux traités, mais aucun signe d'ulcération gastrointestinale n'a été observé. Les doses qui ont entraîné une variation marquée du taux d'électrolytes n'ont eu aucun effet sur la glycémie ou la tolérance au glucose. Une hyperplasie liée à la dose de la zone glomérulée des glandes surrénales a été signalée chez tous les chiens traités.

Des comportements d'irritabilité et d'excitabilité ont été observés chez des singes traités à des doses orales de 0, de 2, de 4 et de 8 (augmentée à 15,8) mg/kg/jour administrées pendant un an à la dose la plus élevée. Le taux sérique de potassium a augmenté et le taux sérique de sodium a diminué à des doses aussi faibles

que 4 mg/kg/jour. Bien que les surrénales de certains animaux recevant des doses élevées ou moyennes aient augmenté de volume, aucune hyperplasie de la zone glomérulée n'a été signalée. Les animaux recevant une dose élevée ont présenté une augmentation de l'excrétion urinaire d'aldostérone.

Études particulières sur la zone glomérulée surrénale, l'hyperplasie et le diabète

Le chlorhydrate d'amiloride a entraîné une hyperplasie liée à la dose de la zone glomérulée du cortex surrénal chez le rat et le chien et, à un moindre degré, chez le singe. Chez le rat, la réversibilité de l'hyperplasie a été démontrée après 58 semaines de traitement, les animaux ayant été observés pendant une période supplémentaire de 22 semaines. L'hyperplasie s'est estompée 19 à 30 jours après l'arrêt du traitement, et les glandes surrénales sont redevenues normales après 30 à 58 jours. On peut réduire l'hyperplasie en remplaçant la solution saline physiologique par de l'eau potable. Dans le cadre d'une étude de tératogénicité, une hyperplasie de la zone glomérulée surrénale est survenue chez les souris qui ont eu des portées, mais non chez leurs petits. L'hyperplasie est susceptible d'avoir été induite par l'altération du taux sérique d'électrolytes et(ou) l'inhibition de l'activité de l'aldostérone.

Aucun effet sur le métabolisme des glucides n'a été signalé lorsque la toxicité du chlorhydrate d'amiloride a été étudiée chez des rats Zucker obèses et diabétiques et chez des rats minces ou de poids normal. Le chlorhydrate d'amiloride n'a entraîné aucun effet indésirable sur la tolérance au glucose dans le cadre d'expériences aiguës chez des rats ou dans le cadre d'une étude de longue durée chez des chiens.

Les effets du chlorhydrate d'amiloride sur la captation d'I¹³¹ ont été mesurés chez des rats femelles immatures. Une dose d'environ 5 ou 10 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée toutes les 8 heures pendant 21 jours n'a pas modifié la captation d'I¹³¹.

Études de tératogénicité et sur la reproduction

D'après un examen externe, des viscères et du squelette, le chlorhydrate d'amiloride n'a eu aucun effet tératogène sur les petits de lapines albinos de Nouvelle-Zélande ayant reçu une dose de 2, de 4 ou de 8 mg/kg/jour (base) par voie orale aux jours 6 à 18 de gestation, ni sur les petits de souris albinos CF₁ ayant reçu une dose de 2,5, de 5,0 ou de 10,0 mg/kg/jour (base) par voie orale aux jours 6 à 15 de gestation. Chez les lapines gravides, la dose la plus élevée a entraîné une perte de poids très nette; chez les souris, la dose de 10 mg/kg/jour était toxique (6 souris sur 19 sont mortes).

Aucun effet n'a été observé sur les capacités de reproduction et la fertilité de rats albinos (souche GOBS) ayant reçu une dose de 2, de 4 ou de 8 mg/kg/jour (base) par voie orale. La croissance et la consommation d'aliments étaient réduites à la dose la plus élevée. Des doses de 4 et de 8 mg/kg/jour n'ont entraîné aucun effet sur la fin de la gestation et la croissance. Par contre, la dose élevée a influé sur la survie et la croissance des petits.

Études de carcinogénèse et de mutagenèse (souche CD Charles River)

Le chlorhydrate d'amiloride n'a eu aucun effet carcinogène apparent chez les souris albinos qui ont reçu des doses orales atteignant un maximum de 10 mg/kg/jour pendant 92 semaines, ni chez les rats qui ont reçu des doses orales atteignant un maximum de 8 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Ces souches de rats et de souris se sont révélées présenter une susceptibilité à l'activité d'un carcinogène connu.

Le chlorhydrate d'amiloride n'a été associé à aucune activité mutagène d'après l'épreuve de mutagenèse microbienne (test d'Ames), avec ou sans action par les enzymes du foie chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Antcliff 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. Baer JE, et coll. « The potassium-sparing and natriuretic activity of N-amidino-3,5-diamino-6-chloropyrazine-carboxamide hydrochloride dihydrate (amiloride hydrochloride) », *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 157: 474-485.
3. Bull MB, Laragh JH. « Amiloride, a potassium-sparing natriuretic agent », *Circulation* 1968; 37: 45-53.
4. Gombos EA, Freis ED, Moghadam A. « Effects of MK-870 in normal subjects and hypertensive patients », *N Engl J Med* 1966; 275: 1215-1220.
5. Guignard JP. « Effet d'un nouveau diurétique, l'amipramidine (MK-870) sur la kaliurèse et l'acidification urinaire (Effect of a new diuretic, amipramidine (MK-870) on kaliuresis and urinary acidification) », *Helv Physiol Acta* 1967; 25: 191-193.
6. Heffernan AGA, Counihan TB, Byrne M. « Long-term studies with the new potassium-sparing diuretic, Amiloride (MK-870) », *Ir J Med Sci* 1969; 2: 3-16.
7. Hitzenberger G, Kampffmeyer H, Conway J. « The diuretic effect of desmethyl-pipazuroylguanidine (MK-870) in man », *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9: 71-79.
8. Paterson JW, Dollery CT, Haslam RM. « Amiloride hydrochloride in hypertensive patients », *Br Med J* 1968; 1: 422-423.
9. Senewiratne B, Sherlock S. « Amiloride (MK-870) in patients with ascites due to cirrhosis of the liver », *Circulation* 1968; 1: 120-122.
10. Singh BN, et coll. « Evaluation of MK-870, a new potassium-sparing diuretic », *Br Med J* 1967; 1: 143-146.
11. Schmid E, Adlung J, Fricke G, Kindt H, Rittner U. « The metabolism of diuretics in patients with cirrhosis of the liver », *Compte rendu du 4e World Congress of Gastroenterology, Copenhagen (Danemark), juillet 1970.*
12. Schrier RW, réd. « Renal and electrolyte disorders », Little, Brown and Company, 1976.
13. Sherlock S. « Diseases of the liver and biliary system », 5e édition. Blackwell Scientific Publications, 1975.