

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TRIAMTERENE/HCTZ

(comprimés de 50 mg de triamterène et de 25 mg d'hydrochlorothiazide)

Diurétique / Antihypertenseur

Norme Teva

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 20 avril 2011

Numéro de contrôle : 146184

NOM DU MÉDICAMENT

PrTEVA-TRIAMTERENE/HCTZ

(comprimés de 50 mg de triamterène et de 25 mg d'hydrochlorothiazide)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Diurétique / Antihypertenseur

MODE D'ACTION

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ (triamterène et hydrochlorothiazide) est une combinaison de deux diurétiques possédant des modes d'action différents mais complémentaires. L'effet natriurétique, diurétique et antihypertensif du thiazide est complété par celui du triamterène, dont l'action, tout en étant légèrement diurétique, épargne le potassium. Cette association réduit donc le risque d'hypokaliémie et de déséquilibre acido-basique que l'on observe parfois chez les patients qui ne reçoivent que de l'hydrochlorothiazide.

L'effet diurétique de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ débute moins d'une heure après l'administration du produit, atteint son maximum 2 à 3 heures après, puis diminue graduellement au cours des 7 à 9 heures suivantes.

L'hydrochlorothiazide est un agent possédant des propriétés diurétiques et antihypertensives qui résultent de l'action du médicament sur la réabsorption des électrolytes dans les tubes rénaux.

L'hydrochlorothiazide augmente à peu près autant l'excrétion du sodium que celle des ions chlorure et peut causer une perte de bicarbonates simultanée, habituellement minime. La natriurèse s'accompagne généralement d'une perte de potassium.

Le triamterène inhibe la réabsorption du sodium en échange du potassium et des ions hydrogène au niveau de la portion du tube distal sous contrôle des minéralocorticoïdes surrénaliens. Toutefois le triamterène est indépendant de l'aldostérone et agit directement sur le transport tubulaire. En inhibant ce mécanisme d'échange au niveau des tubes distaux, le triamterène réduit la déperdition excessive de potassium, d'ions hydrogène et d'ions chlorure induite par l'hydrochlorothiazide. Administré seul, le triamterène n'a que peu ou pas d'effet antihypertensif.

INDICATIONS

La combinaison à doses fixes n'est pas indiquée pour le traitement initial. En effet, il faut d'abord déterminer la dose de chacun des médicaments dont a besoin le patient. Si la combinaison à doses

fixes correspond à la posologie déterminée, il peut alors être plus pratique d'administrer celle-ci plutôt que chacun des agents individuellement. S'il faut ajuster la posologie durant le traitement d'entretien, on recommande de reprendre l'administration individuelle de chacun des médicaments.

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ (triamtèrene et hydrochlorothiazide) est indiqué dans le traitement d'entretien dans les cas ci-après.

Patients atteints d'œdème associé à une insuffisance cardiaque, une cirrhose hépatique ou au syndrome néphrotique ; l'association est également indiquée en cas d'œdème idiopathique ou induit par la corticothérapie.

Patients souffrant d'hypertension légère ou modérée, chez qui l'administration de diurétiques thiazidiques en monothérapie a entraîné une hypokaliémie, et patients chez qui la déplétion potassique est jugée particulièrement dangereuse (p. ex., patients digitalisés). Les médecins ne s'entendent pas tous sur la fréquence ou la portée cliniques de l'hypokaliémie chez les hypertendus traités seulement par des diurétiques thiazidiques, et sur la pertinence de recourir systématiquement à une combinaison comprenant un agent d'épargne potassique dans le traitement de l'hypertension.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hyperkaliémie préexistante ou chez qui une hyperkaliémie apparaît durant le traitement.

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie, de dysfonctionnement rénal grave ou évolutif, y compris d'oligurie ou d'hyperazotémie progressive.

Tout dysfonctionnement hépatique grave ou évolutif interdit la poursuite du traitement par TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ.

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au triamtèrene, à l'hydrochlorothiazide ou aux autres sulfamides.

MISES EN GARDE

On déconseille l'administration systématique de suppléments de potassium en association avec le traitement par TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ, sans quoi une hyperkaliémie pourrait en résulter. Bien qu'il soit rare que les concentrations sériques de potassium s'élèvent au-dessus de la normale, il s'agit là du déséquilibre électrolytique potentiel le plus grave associé à cet agent. Des cas d'hyperkaliémie ont en effet été signalés (fréquence globale inférieure à 8 %), dont certains ont été associés à des irrégularités cardiaques. L'hyperkaliémie risque d'être observée davantage chez les patients gravement malades, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale ou encore chez les personnes âgées (fréquence d'environ 12 %) ou les diabétiques qui risquent d'être atteints d'insuffisance rénale ou qui le sont déjà. Des cas de décès ont été signalés chez de tels

patients. Il convient de surveiller de près les signes cliniques, biochimiques et électrocardiographiques d'hyperkaliémie et d'acidose chez tous les patients qui prennent TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ.

L'administration concomitante d'autres agents d'épargne potassique est potentiellement dangereuse, car les deux types de composés peuvent causer une rétention de potassium et, dans certains cas, une hyperkaliémie. Ce genre de traitement combiné ne devrait pas faire l'objet d'une utilisation courante, mais s'il faut absolument y recourir, le patient doit être gardé sous surveillance étroite et son taux de potassium sérique (kaliémie) doit être mesuré fréquemment.

Les signes ou symptômes avant-coureurs de l'hyperkaliémie comprennent la paresthésie, la faiblesse musculaire, la fatigue, une paralysie flaccide des membres, la bradycardie, le choc et des anomalies à l'ÉCG.

Les anomalies de l'ÉCG, en présence d'hyperkaliémie, sont caractérisées principalement par de grandes ondes T pointues ou par une élévation du tracé par rapport aux tracés précédents. Il peut également y avoir abaissement de l'onde R et augmentation de la profondeur de l'onde S, élargissement ou disparition de l'onde P, élargissement progressif du complexe QRS, allongement de l'intervalle PR et sous-décalage ST.

En cas d'hyperkaliémie, il faut cesser l'administration de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ, administrer seulement le diurétique thiazidique et réduire l'apport alimentaire de potassium. Si l'état clinique l'exige, l'excès de potassium peut être éliminé par dialyse ou par l'administration orale ou rectale de poly(styrènesulfonate) sodique. La perfusion de glucose ou d'insuline a également été utilisée comme traitement de l'hyperkaliémie.

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, car, même mineure, une perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique peut précipiter un coma hépatique.

Avant d'administrer TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ à un patient qui a des antécédents de lithiase rénale, il faut tenir compte du fait qu'on a déjà observé la présence de ce médicament dans des calculs rénaux.

Emploi durant la grossesse

Les thiazides traversent le placenta et se retrouvent dans le sang du cordon ombilical. Le même phénomène a été observé chez la brebis avec le triamtérène et pourrait se produire chez l'être humain. L'emploi de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ chez les femmes enceintes ou chez celles qui pourraient le devenir exige que l'on considère les avantages prévus par rapport aux risques pour le fœtus. Ces risques comprennent l'ictère fœtal ou néonatal, la thrombocytopénie et peut-être aussi d'autres effets indésirables observés chez l'adulte.

Emploi durant l'allaitement

Les thiazides se retrouvent dans le lait maternel et le triamtérène, dans le lait de vache. Par conséquent, il faut soit interrompre l'allaitement, soit interrompre l'administration de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ.

Emploi chez les enfants

L'innocuité du TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ n'a pas été établie chez les enfants.

PRÉCAUTIONS

Les signes de déséquilibre hydro-électrolytique (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypokaliémie et alcalose hyperchlorémique) doivent être surveillés de près. Il est particulièrement important de mesurer les concentrations sériques et urinaires des électrolytes si le patient a des vomissements abondants ou qu'il reçoit des liquides par voie parentérale.

Étant donné que le triamtérène est un composé qui épargne le potassium, les cas d'hypokaliémie sont moins fréquents avec TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ qu'avec les thiazides seuls. Les effets cardiaques des digitaliques peuvent être excessifs en présence d'hypokaliémie, aussi des signes d'intoxication peuvent-ils être observés à des doses que le patient tolérait antérieurement.

Le triamtérène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec pour résultat possible une acidose métabolique.

Les thiazides peuvent précipiter un coma hépatique chez les patients qui sont atteints d'une maladie hépatique grave. La déplétion potassique induite par ces agents peut être importante à cet égard. Administrer TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ avec prudence tout en restant alerte aux signes avant-coureurs de coma imminent que sont la confusion, la somnolence et les tremblements. En cas de confusion mentale, interrompre l'administration de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ pendant quelques jours. Il faut également porter attention aux autres facteurs susceptibles de précipiter un coma hépatique, tels que la présence de sang dans le tractus gastro-intestinal ou une déplétion potassique préexistante.

Le cas échéant, les déficits en chlorure sont généralement légers et ne nécessitent habituellement pas de traitement spécifique. Le déficit en chlorures, qu'un apport quasi normal de sel peut prévenir dans une large mesure, peut être corrigé par l'administration de chlorure d'ammonium (sauf chez les patients présentant une hépatopathie).

Une hyponatrémie de dilution peut survenir par temps chaud chez les patients œdémateux. Sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital, le traitement approprié consiste non pas à administrer du sel, mais plutôt à limiter l'apport d'eau. Par contre, en cas de déplétion sodée véritable, le premier choix doit se porter vers un traitement substitutif approprié.

Des cas d'augmentation de l'azote uréique du sang et(ou) de la créatininémie ont été signalés, phénomène apparemment secondaire à une réduction réversible du taux de filtration glomérulaire ou à une déplétion du volume liquidien intravasculaire (azotémie prérénale). Les taux retournent

généralement à la normale une fois l'administration de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ interrompue. Il est important de surveiller attentivement les concentrations d'azote uréique du sang et les taux sériques de créatinine pendant le traitement par TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ. En cas de hausse de l'azotémie, interrompre l'administration de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ (voir Contre-indications).

Les thiazides diminuent l'excrétion du calcium. Des altérations pathologiques des glandes parathyroïdes accompagnées d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie ont été observées chez quelques patients sous traitement thiazidique prolongé. Cependant, aucune complication courante de l'hyperparathyroïdie, telle que lithiase rénale, résorption osseuse ou ulcération gastroduodénale n'a été observée. On recommande d'interrompre l'administration de thiazides avant d'effectuer une exploration fonctionnelle des parathyroïdes.

Hyperuricémie ou crise de goutte peuvent survenir chez certains patients qui reçoivent des thiazides.

Les thiazides peuvent causer une hyperglycémie et une glycosurie, modifiant ainsi les besoins en insuline chez les diabétiques.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition éventuelle de dyscrasies sanguines, de lésions hépatiques ou d'autres réactions idiosyncrasiques. En effet, des cas de dyscrasies sanguines ont été signalés chez des patients sous triamterène, et des cas de leucopénie, de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été signalés chez des patients sous traitement thiazidique. Les variations du profil des éléments figurés — thrombocytes et leucocytes compris — peuvent être plus importantes chez les cirrhotiques souffrant de splénomégalie, phénomène qui n'est cependant pas associé au traitement médicamenteux. Étant donné que le triamterène, l'un des deux constituants de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ, est un faible antagoniste de l'acide folique, une mégaloblastose peut survenir chez les patients dont les réserves d'acide folique sont épuisées. On recommande d'effectuer des tests de sang périodiques chez ces patients.

Une réaction d'hypersensibilité aux thiazides peut être observée, que le patient ait ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Les thiazides peuvent faire diminuer les taux sériques d'iode lié aux protéines sans qu'aucun signe de perturbation thyroïdienne ne soit observé.

On a signalé un risque possible d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé.

L'hydrochlorothiazide diminue la réactivité des artères à la norépinéphrine, mais cet effet n'est pas suffisant pour abolir l'efficacité de cet agent presseur en thérapeutique.

L'effet antihypertenseur de TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ peut être plus accentué chez les patients qui ont subi une sympathectomie.

De l'hypotension orthostatique peut être observée, et celle-ci peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

Les thiazides peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine.

En règle générale, on doit éviter l'administration concomitante de lithium et de diurétiques, car ceux-ci réduisent la clairance rénale du métal, augmentant ainsi le risque d'intoxication par le lithium.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'emploi de diurétiques thiazidiques et(ou) du triamtérène.

Appareil digestif : xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, ictère (intra-hépatique, cholestatique), pancréatite, sialadénite.

Remarque : Les nausées et les vomissements peuvent également être symptomatiques d'un déséquilibre électrolytique (voir Précautions).

Système nerveux central : étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalées, xanthopsie.

Dermatologie – Hypersensibilité : purpura, photosensibilité, éruptions cutanées, urticaire, angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), fièvre, détresse respiratoire comprenant la pneumopathie, réactions anaphylactiques.

Hématologie : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire.

Appareil cardiovasculaire : hypotension orthostatique.

Fonction rénale : Du triamtérène (accompagné de son métabolite, le *p*-hydroxytriamtérène) a été décelé en présence des autres constituants habituels dans des calculs rénaux. De rares cas de néphrite interstitielle ont été signalés.

Déséquilibre électrolytique : voir Mises en garde et Précautions.

Effets divers : hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, agitation, vue temporairement brouillée.

De rares cas de thrombocytopénie ou de pancréatite ont été observés chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu des thiazides durant la grossesse.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le déséquilibre électrolytique est la source majeure de préoccupation (voir Mises en garde). Les symptômes signalés sont entre autres les suivants : polyurie, nausées, vomissements, faiblesse, lassitude, fièvre, congestion faciale et réflexes tendineux profonds hyperactifs. L'hypotension, le cas échéant, peut être traitée par l'administration d'un agent vasopresseur, comme le lévartérol, afin de maintenir la pression sanguine. Évaluer soigneusement le bilan hydro-électrolytique. Évacuer immédiatement le contenu de l'estomac en effectuant un lavage gastrique ou en provoquant des vomissements. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut régler séparément la posologie des composants en fonction de chaque patient. Si la teneur de la combinaison fixe correspond à la posologie déterminée pour chaque agent individuel, TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ peut être utilisé pour le traitement d'entretien. Par contre, s'il faut ajuster la posologie durant le traitement d'entretien, on recommande de reprendre l'administration individuelle de chacun des médicaments.

TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ doit être administré après la prise d'un repas suffisant.

Posologie chez l'adulte

Œdème : La dose habituelle est de un comprimé deux fois par jour après les repas. Après atteinte du poids sec, il suffit généralement d'administrer un comprimé par jour. Chez certains patients, il peut être indiqué d'administrer un seul comprimé aux deux jours.

Hypertension : La dose habituelle est de un comprimé deux fois par jour après les repas. La posologie peut être augmentée ou diminuée selon les besoins du patient. Si celui-ci a besoin de deux comprimés ou plus par jour, ils devront être administrés en prises fractionnées. La posologie quotidienne maximale ne doit pas dépasser quatre comprimés (soit 200 mg de triamterène et 100 mg d'hydrochlorothiazide) ; à noter qu'à cette posologie, la fréquence des effets indésirables peut être plus élevée.

PRÉSENTATION

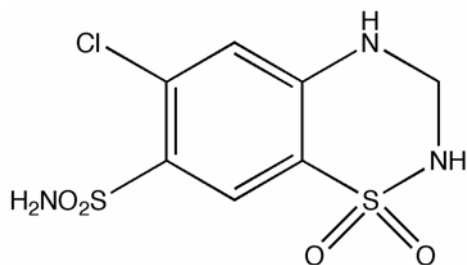
COMPRIMÉS TEVA-TRIAMTERENE/HCTZ

Chaque comprimé à bords biseautés, plat, de forme ronde et de couleur pêche portant les inscriptions gravées « novo » d'un côté et « 25 sur 50 » de l'autre contient 50 mg de triamterène et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Flacons de 100 et 1000 comprimés. Boîtes de 100 doses unitaires.

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Hydrochlorothiazide :



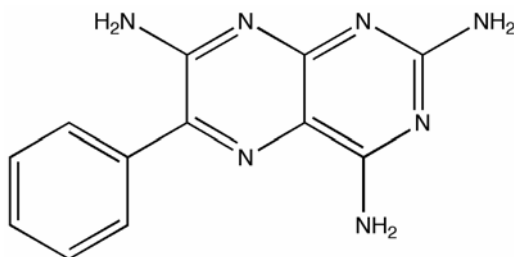
Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masse moléculaire : 297,73

Nom systématique : 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche, pratiquement inodore et légèrement soluble dans l'eau.

Triamterène :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₁N₇

Masse moléculaire : 253,27

Nom systématique : 2,4,7-Triamino-6-phénylptéridine

Description : Poudre cristalline jaune inodore, pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme ou l'éther.

PHARMACOLOGIE

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur. Il inhibe la réabsorption du sodium et des ions chlorure dans le tube distal et cause une perte simultanée, généralement minime, de bicarbonates. L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion rénale du calcium, probablement par une action directe sur le transport rénal. L'excrétion du magnésium, quant à elle, subit une hausse.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide dans le tractus gastro-intestinal est relativement rapide, car un effet diurétique tangible peut être observé moins d'une heure après l'administration, lequel effet culmine au bout d'environ 4 heures. Éliminé rapidement par le rein, l'hydrochlorothiazide possède une durée d'action d'environ 6 à 12 heures.

Mis à part son action sur le rein, le triamtérène n'a aucun autre effet pharmacologique important.

Le triamtérène inhibe la réabsorption du sodium en échange du potassium et des ions hydrogène au niveau du tube distal en agissant directement sur le transport tubulaire et non par antagonisme compétitif de l'aldostérone. L'ampleur de la natriurèse et de la diurèse produites par le triamtérène seul est limitée, mais cet agent a un effet diurétique additif lorsqu'il est administré avec un diurétique thiazidique.

Le triamtérène est absorbé rapidement dans le tractus gastro-intestinal, mais l'ampleur de l'absorption est variable (30 % à 70 % de la dose orale). L'excrétion, qui se fait par voie rénale, atteint un taux maximal moins d'une heure ou deux après l'administration orale. L'effet diurétique s'observe dans les 2 à 4 heures suivant l'administration d'une dose unique, après quoi il diminue graduellement au cours des 7 à 9 heures qui suivent.

Les concentrations plasmatiques de triamtérène culminent dans les 2 à 4 heures suivant l'administration orale. La demi-vie plasmatique du composé est de 1,5 à 2 heures. Environ 50 % du triamtérène plasmatique est lié aux protéines.

Le triamtérène et ses métabolites sont excrétés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le taux d'excrétion rénale du triamtérène atteint un niveau maximal 1 à 2 heures après l'administration du produit. Environ 20 % de la dose orale se retrouve telle quelle dans l'urine, le reste étant constitué à 70 % de sulfate d'hydroxytriamtérène et à 10 % d'hydroxytriamtérène libre et du glucuronide du triamtérène. L'hydroxytriamtérène possède une activité diurétique.

TOXICOLOGIE

Hydrochlorothiazide

Chez la souris, la DL₅₀ orale et la DL₅₀ i.v. sont respectivement supérieures à 10 000 mg/kg et 884 mg/kg. Chez le rat, la DL₅₀ orale et la DL₅₀ i.p. sont respectivement supérieures à 10 000 mg/kg et 3130 mg/kg.

Aucun signe de toxicité n'a été signalé dans une étude de six mois sur la toxicité chronique de doses orales allant jusqu'à 2 g/kg/jour (5 jours/semaine) chez le rat.

Des chiens ont reçu des doses orales d'hydrochlorothiazide allant jusqu'à 500 mg/kg/jour, 7 jours par semaine, pendant une période pouvant aller jusqu'à 45 semaines. L'examen macroscopique a révélé une légère diminution du potassium plasmatique ainsi que la présence d'une petite quantité de matière cristalline jaune ayant précipité dans la vessie de deux des douze chiens. L'examen histomorphologique n'a mis en évidence aucune altération associée au médicament.

Selon les résultats d'études sur la reproduction menées chez le rat et la souris, le médicament n'a eu aucun effet négatif sur la fonction reproductrice. Aucun effet négatif n'a été observé non plus dans une étude sur le pouvoir tératogène menée chez le lapin.

Triamterène

Les valeurs de la DL₅₀ du triamterène administré par voie orale sont de :

840 mg/kg (IC_{95 %} : 794 – 959 mg/kg) chez la souris ;
3,59 g/kg (IC_{95 %} : 2,80 – 4,60 mg/kg) chez le rat.

Pendant 15 semaines, des chiens au nombre de 4 à 6 par groupe ont reçu une combinaison de triamterène et d'hydrochlorothiazide dans un rapport de 1:1, administrée par voie orale en doses de 0, 2, 4 et 15 mg/kg/jour pour chaque composé. Une augmentation de la phosphatase alcaline sérique, considérée à la limite comme significative, a été observée au cours de la 10^e semaine de traitement chez les animaux ayant reçu la dose élevée, accompagnée d'une hausse marquée de la SGPT. Toutefois, au bout de la 15^e semaine, ces deux paramètres étaient retournés à la normale¹³.

Pendant 27 jours, des groupes de rats ont reçu des doses orales croissantes de triamterène-hydrochlorothiazide (1:1), allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (pour chacun des ingrédients). Parmi les animaux ayant reçu la dose maximale, les femelles ayant survécu au traitement (5 sur 10) et les rats mâles ont présenté une hypertrophie rénale accompagnée d'une néphropathie caractéristique légère ou grave¹³.

Anorexie et diarrhée sanguinolente accompagnée de mucus et de matière granuleuse jaune dans les fèces ont été observées chez des chiens ayant reçu des doses de triamterène-hydrochlorothiazide (1:1) de 50 mg/kg/jour (pour chacun des ingrédients) pendant 6 jours. Lorsque la dose a été portée à 200 mg/kg/jour (pour chacun des ingrédients), trois des six chiens ont présenté une élévation de la SGPT, et quatre, une légère augmentation de la phosphatase alcaline le 12^e jour. Dyspnée, convulsions légères, prostration et décès ont été observés le 25^e jour. Une néphropathie toxique associée au médicament a été nettement mise en évidence¹³.

Étude sur la reproduction

Une étude sur la reproduction a été menée, dans laquelle 3 groupes de rats comprenant 40 mâles et femelles ont reçu, par le biais de leur alimentation, une combinaison de triamterène et d'hydrochlorothiazide (2:1) pendant les 60 jours précédant leur accouplement, puis jusqu'à deux mises bas. L'un des groupes a servi de témoin, tandis que le deuxième a reçu la combinaison à la

dose de 9 mg/kg/jour. Quant aux rats du troisième groupe, on leur a d'abord administré 30 mg/kg/jour, mais comme ceux-ci ont perdu du poids, la dose a été abaissée à 15 mg/kg/jour le jour 5, puis à 12 mg/kg/jour le 52^e jour, après quoi elle n'a plus changé pendant tout le reste de l'étude. Un seul décès a été observé chez les parents. Il s'agissait d'une femelle ayant reçu une dose faible, morte des suites d'une dystocie. Au cours de la première période de reproduction, l'indice de naissances vivantes et l'indice de viabilité étaient semblables dans les trois groupes. La taille des portées, le poids à la naissance et le poids moyen des descendants à l'âge de 3 semaines n'étaient pas sensiblement différents d'un groupe à l'autre. Des résultats semblables ont été observés durant la deuxième période de reproduction, mais 3 anomalies congénitales (hydropisie) ont été observées, une dans chaque groupe¹³.

Étude sur le pouvoir tératogène

Afin d'évaluer les effets du triamterène sur le gain pondéral maternel, la taille des portées et l'indice de naissances vivantes, Maass et coll. ont administré des doses de 11,1 à 32,0 mg/kg/jour de ce composé à 4 groupes de 15 rates femelles du 8^e au 10^e jour de la gestation. Aucun effet indésirable sur les tissus fœtaux n'a pu être mis en évidence et nulle anomalie physique n'a été observée chez les petits¹⁰.

RÉFÉRENCES

1. Anderson, P. O. and Kepler, J. A.: Current Drug Therapy Thiazide Diuretics. Amer. J. Hosp. Pharm. 32:473, 1975.
2. Bender, A.D., Carter, C.L. and Hansen, K.B.: Use of a Diuretic Combination of Triamterene and Hydrochlorothiazide in Elderly Patients. J. Amer. Geriatrics Soc. 15: 166-173, 1967.
3. Beyer, K.H. Jr.: The Basis for Modern Diuretic Therapy. Clin. Ther. 1: 425-443, 1978.
4. Cocke, T.B., Fish, S., Okun, R., Tamaga, I.G. and Wipplinger, K.: Double-Blind Comparison of Triamterene Plus Hydrochlorothiazide and Spironolactone Plus Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension. J. Clin. Pharmacol. 17:334, 1977.
5. Corcino, J., Waxman, S. and Herbert, V.: Mechanism of Triamterene Induced Megaloblastosis. Ann. Intern. Med. 73: 419, 1970.
6. Hansen, K.B. and Bender, A.D.: Changes in Serum Potassium Levels Occurring in Patients Treated with Triamterene and a Triamterene-Hydrochlorothiazide Combination. Clin. Pharmacol. Ther. 8: 392, 1967.
7. Heath, W.C. and Fries, E.D.: Triamterene with Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension. JAMA 186:119, 1963.

8. Kassirer, J.P. and Harrington, J.T.: Diuretics and Potassium Metabolism: A Reassessment of the Need, Effectiveness and Safety of Potassium Therapy. *Kidney Int.*, 11:505-515, 1977.
9. Leth, A., Ibsen, H. and Sederberg-Olsen, P.: The Effect of Triamterene on Plasma and Extracellular Fluid Volume and Blood Pressure in Ten Thiazide-Treated Hypokalemic Patients with Essential Hypertension. *Scand. J. Clin; Lab. Invest.* 30 437-440, 1972.
10. Maass, A.R., Wiebelhaus, V.D., Sosnowski, G., Jenkins, B. and Gessner, G.: Effect of Triamterene on Folic Reductase Activity and Reproduction in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10:413-423, 1967.
11. Quan, K.C. and Kahana, L.: Clinical Experience with the Diuretic Effects of Triamterene Alone and Combined with Hydrochlorothiazide. *Current Therap. Res.* 6:27; 1964.
12. Spiekerman, R.E., Berge, K.G., Thurber, D.L., Gedge, S.W. and McGuckin, W.P.: Potassium-Sparing Effects of Triamterene in the treatment of Hypertension. *Circulation* 34: 524-531, 1966.
13. Summary Basis of Approval for Dyazide, Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Md., File 80-13867.
14. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed., A. Goodman Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, ed., Collier MacMillan, Toronto, 1980.
15. Physicians Desk Reference, 35th Edition, Medical Economics co., Oradell, N.J., 1981.