

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PRO-TRIAZIDE

(Comprimés de 50 mg de triamtérène et de 25 mg d'hydrochlorothiazide)

Diurétique/antihypertenseur

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval (Québec)
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION :
28 juillet 2014

Numéro de contrôle : **175672**

NOM DU MÉDICAMENT

Pr PRO-TRIAZIDE

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

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Diurétique/antihypertenseur

MODE D'ACTION

PRO-TRIAZIDE (triamterène et hydrochlorothiazide) est une association de deux diurétiques possédant chacun des modes d'action différents mais complémentaires. L'activité natriurétique, diurétique et antihypertensive du diurétique thiazidique est complétée par l'action diurétique légère et d'épargne potassique du triamterène. L'association de ces agents diminue le risque d'hypokaliémie et de déséquilibre acide-base survenant parfois avec la prise d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Une étude sur la biodisponibilité comparative d'une seule dose, prise par voie orale, de PRO-TRIAZIDE et de Dyazide en comprimés a été effectuée auprès de 18 hommes volontaires en bonne santé. La posologie administrée était de deux comprimés, soit 100 mg de triamterène et 50 mg d'hydrochlorothiazide. Les résultats sont résumés ci-dessous :

	<u>Triamterène</u>	<u>Dyazide</u>
ASC ₀₋₂₄ h (ng•h/mL)	476	474
C _{max} (ng/mL)	143	140
T _{max} (h)	0,9	1,1
T _{1/2} (h)	4,9	4,9

	<u>Hydrochlorothiazide</u>	<u>Dyazide</u>
ASC ₀₋₂₄ h (ng•h/mL)	1 708	1 736
C _{max} (ng/mL)	283	276
T _{max} (h)	2,1	2,1
T _{1/2} (h)	6,0	6,0

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 et du chlorure en quantités approximativement équivalentes, et pourrait entraîner une perte simultanée, généralement minime, du bicarbonate. La natriurie s'accompagne généralement d'une perte de potassium.

Le triamterène inhibe la réabsorption des ions sodium au profit des ions potassium et hydrogène dans ce segment du tubule rénal distal contrôlé par les minéralocorticoïdes surrénaliens. Le triamterène agit directement sur le transport tubulaire; il est indépendant de l'aldostérone. En inhibant le mécanisme d'échange ionique du tubule distal, le triamterène réduit la perte excessive du potassium, de l'hydrogène et du chlorure provoquée par l'hydrochlorothiazide. Le triamterène seul exerce peu d'effets antihypertensifs, voire aucun.

INDICATIONS

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.

PRO-TRIAZIDE (triamterène et hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement d'entretien :

- des patients atteints d'œdème associé à une insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose et du syndrome néphrotique; mais aussi dans les cas d'œdème provoqué par des stéroïdes et les cas d'œdème idiopathique;

- des patients atteints d'hypertension légère à modérée, qui ont présenté une hypokaliémie alors qu'ils prenaient des diurétiques thiazidiques seuls, et chez les patients dont la

déplétion du potassium est considérée comme particulièrement dangereuse (p. ex. les patients sous digitaline). Tout comme la fréquence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie parmi les patients hypertendus traités par des diurétiques thiazidiques en monothérapie, l'emploi d'associations à base d'agents d'épargne du potassium comme traitement systématique de l'hypertension ne fait pas l'unanimité parmi les médecins.

CONTRE-INDICATIONS

PRO-TRIAZIDE ne doit pas être utilisé chez des patients présentant déjà des taux élevés de potassium sérique ou chez les patients qui présentent une hyperkaliémie pendant la pharmacothérapie.

PRO-TRIAZIDE est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie, une dysfonction rénale grave ou active, y compris l'oligurie et l'azotémie progressivement croissante.

La dysfonction hépatique grave ou évolutive constitue une contre-indication à la poursuite du traitement par PRO-TRIAZIDE.

PRO-TRIAZIDE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au triamterène, à l'hydrochlorothiazide ou à d'autres médicaments dérivés du sulfonamide.

MISES EN GARDE

La prise de suppléments de potassium sous forme de médicaments ne doit pas être effectuée de routine conjointement avec PRO-TRIAZIDE, car cela peut provoquer une hyperkaliémie. Même si elles sont rares, les hausses anormales des taux sériques de potassium peuvent occasionner les déséquilibres électrolytiques les plus graves. L'hyperkaliémie a été signalée (fréquence globale inférieure à 8 %) et, dans certains cas, a été associée à des irrégularités cardiaques. L'hyperkaliémie est plus susceptible de se produire chez les patients gravement malades, qui sont atteints d'insuffisance rénale confirmée, ou chez les patients âgés (fréquence d'environ 12 %) ou diabétiques atteints d'insuffisance rénale confirmée ou soupçonnée. Des décès ont été rapportés chez de tels patients. Tous les patients prenant PRO-TRIAZIDE doivent être surveillés

de près pour vérifier la survenue d'une hyperkaliémie et d'une acidose par des analyses cliniques de laboratoire et des électrocardiogrammes.

Le traitement associant PRO-TRIAZIDE à d'autres agents d'épargne du potassium peut être dangereux, car il peut causer une rétention du potassium et, dans certains cas, une hyperkaliémie. Un tel traitement d'association ne doit pas être suivi de routine. Si cela est jugé essentiel, le patient doit être sous étroite supervision et ses taux de potassium sérique doivent être mesurés fréquemment.

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 ou 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, il faut arrêter PRO-TRIAZIDE, substituer l'hydrochlorothiazide seul et restreindre l'apport alimentaire de potassium. Lorsque la situation clinique l'indique, l'excès de potassium peut être éliminé par dialyse ou par l'administration de sulfonate de polystyrène de sodium par voie orale ou rectale. La perfusion de glucose et d'insuline a aussi été utilisée pour traiter l'hyperkaliémie.

PRO-TRIAZIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une maladie hépatique évolutive, car des altérations même mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter un coma hépatique.

Étant donné que le triamtérène a été retrouvé dans les calculs rénaux, il faut prendre ce fait en considération avant d'administrer PRO-TRIAZIDE à des patients ayant des antécédents de calculs rénaux.

Grossesse :

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le sang de cordon. Il a été démontré que le triamtérène traversait aussi cette barrière chez les brebis, ce qui pourrait se produire chez l'humain. Le traitement des femmes enceintes ou qui pourraient le devenir exige de soupeser les avantages du traitement par PRO-TRIAZIDE par rapport à ses risques possibles pour le fœtus. Les dangers comprennent la jaunisse fœtale ou néonatale, la thrombocytopénie et d'autres effets indésirables possibles qui sont survenus chez l'adulte.

Administration durant l'allaitement :

Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel; le triamtérène se retrouve dans le lait de vache. Il faut donc arrêter de prendre PRO-TRIAZIDE pendant l'allaitement, ou arrêter d'allaiter.

Utilisation en pédiatrie :

L'innocuité de PRO-TRIAZIDE en pédiatrie n'a pas été établie.

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.

Le traitement principal consiste à interrompre la prise de l'hydrochlorothiazide dès que 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.

PRÉCAUTIONS

Il faut attentivement vérifier la présence de signes de déséquilibre hydrique ou électrolytique (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypokaliémie et alcalose hypochlorémique). Le dosage des électrolytes sériques et urinaires est particulièrement important lorsque le patient vomit excessivement ou qu'il reçoit des liquides par voie parentérale.

En raison des caractéristiques d'épargne potassique du triamtérène, l'hypokaliémie est moins fréquente avec PRO-TRIAZIDE qu'avec des diurétiques thiazidiques seuls. Les effets de la digitaline sur le cœur peuvent être exacerbés chez les patients atteints d'hypokaliémie; les signes d'intoxication à la digitaline peuvent être observés à des doses antérieurement tolérées.

Le triamtérène peut causer une diminution des réserves alcalines, ce qui risque de provoquer une acidose métabolique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter un coma hépatique chez les patients atteints d'une maladie grave du foie. La déplétion potassique causée par le diurétique thiazidique peut en être une cause importante. Administrer PRO-TRIAZIDE avec prudence, et toujours vérifier les signes précoces d'un coma imminent comme la confusion, la somnolence et les tremblements : si la confusion mentale s'accroît, arrêter le traitement par PRO-TRIAZIDE pendant quelques jours. Il faut porter attention à d'autres facteurs pouvant précipiter un coma hépatique comme la présence de sang dans le tractus gastro-intestinal ou une déplétion potassique préexistante.

Tout déficit en chlorure est généralement léger, et ne nécessite généralement pas de traitement spécifique. Tout déficit en chlorure peut être corrigé par l'emploi de chlorure d'ammonium (sauf chez les patients atteints d'une maladie hépatique), et être en grande partie prévenu par un apport quasi normal en sel.

L'hyponatrémie par dilution peut apparaître chez les patients faisant de l'œdème par temps chaud. Le traitement adéquat consiste à restreindre l'apport hydrique plutôt qu'à administrer du sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. En cas de déplétion sodique, l'administration d'un agent de remplacement adéquat constitue le traitement de choix.

On a rapporté des augmentations du taux d'azote uréique et (ou) de créatinine. Cette augmentation semble être secondaire à une réduction réversible du taux de filtration glomérulaire ou à une déplétion du volume de liquide intravasculaire (azotémie prérénale). Les taux se normalisent habituellement à l'arrêt du traitement par PRO-TRIAZIDE. Il est important de surveiller de près les taux d'AUS ou de créatinine sérique lorsqu'on administre PRO-TRIAZIDE. Si l'azotémie augmente, arrêter le traitement par PRO-TRIAZIDE (voir Contre-indications).

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium. 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.

Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut précipiter une hyperuricémie ou la goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une hyperglycémie et une glycosurie, et peuvent altérer les besoins en insuline des sujets diabétiques.

Les patients doivent régulièrement être sous observation pour vérifier la présence possible de dyscrasies sanguines, de lésions hépatiques ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Certains rapports ont fait état de dyscrasies sanguines chez les patients traités par le triamtérène. La leucopénie, la thrombocytopenie, l'agranulocytose et l'anémie aplasique ont été rapportées avec les diurétiques thiazidiques. Les patients atteints de cirrhose et de splénomégalie peuvent obtenir des variations importantes des bilans sanguins, y compris des taux de thrombocytes et de leucocytes, lesquelles ne sont pas dues à la pharmacothérapie. Étant donné que le triamtérène

contenu dans PRO-TRIAZIDE est un faible antagoniste de l'acide folique, il peut favoriser l'apparition d'une mégaloblastose dans les cas où les réserves en acide folique sont supprimées. Des analyses de sang périodiques sont recommandées chez ces patients.

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

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

On a rapporté la possibilité d'une exacerbation ou d'une activation du lupus érythémateux disséminé.

Les effets antihypertensifs de PRO-TRIAZIDE peuvent être exacerbés chez les patients qui ont subi une sympathectomie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec des médicaments :

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
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 lié aux diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant 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, donner un supplément de potassium si nécessaire 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 méthyl dopa, 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	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et stimuler leurs effets myélosuppresseurs.	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.	Administrer 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 de 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. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion électrolytique, notamment une hypokaliémie.	Surveiller les taux sériques de potassium, et ajuster les médicaments au besoin.
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	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

		qui peut entraîner des accidents arythmiques mortels.	ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique, 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 ECR	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 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 peuvent particulièrement être à risque.	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.
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. Utiliser avec prudence.

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

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'emploi des diurétiques thiazidiques et (ou) au triamtérène :

Gastro-intestinal : sécheresse buccale, anorexie, irritation gastrique, nausée, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, jaunisse (cholestatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite.

Remarque : Les symptômes comme les nausées et vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir Précautions).

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

Dermatologique – hypersensibilité : purpura, photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), fièvre, souffrance respiratoire incluant pneumopathie inflammatoire et réactions anaphylactiques.

Hématologique : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique.

Cardiovasculaire : hypotension orthostatique.

Rénal : le triamtérène (et son métabolite, le p-hydroxytriamtérène) a été retrouvé dans les calculs rénaux en association avec les composantes habituelles. De rares cas de néphrite interstitielle ont été rapportés.

Déséquilibre électrolytique : (voir Mises en garde et Précautions).

Divers : hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasme musculaire, faiblesse, agitation, vision trouble transitoire.

Les nouveau-nés dont la mère a reçu des diurétiques thiazidiques pendant la grossesse ont, dans de rares cas, présenté une thrombocytopénie ou une pancréatite.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le déséquilibre électrolytique est une préoccupation majeure (voir la section sur les mises en garde). Les symptômes rapportés incluent : polyurie, nausées, vomissements, faiblesse, lassitude, fièvre, visage rouge et réflexes tendineux hyperactifs. En cas d'hypotension, elle peut être traitée par des vasopresseurs comme le lévartérol pour maintenir la tension artérielle. Évaluer attentivement le profil électrolytique et l'équilibre hydrique. Provoquer l'évacuation immédiate du contenu de l'estomac par émèse ou lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote précis.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être déterminée chez chaque patient en ajustant la dose de chacun des médicaments séparément. Lorsque l'association à dose fixe contenue dans PRO-TRIAZIDE correspond à la posologie déterminée, PRO-TRIAZIDE peut être utilisé pour le traitement d'entretien. Si un ajustement posologique devenait nécessaire durant le traitement d'entretien, on recommande d'ajuster la posologie de chaque médicament séparément.

PRO-TRIAZIDE doit être pris après un repas adéquat.

Posologie chez l'adulte :

Œdème : la posologie habituelle est de un comprimé deux fois par jour, après les repas. Lorsque le poids sec est atteint, un comprimé une fois par jour suffit généralement. Chez certains patients, un comprimé tous les deux jours peut être indiqué.

Hypertension : la posologie habituelle est de un comprimé deux fois par jour, après les repas. On peut augmenter ou diminuer la posologie, selon les besoins du patient. Si deux comprimés par jour ou plus sont requis, ils doivent être pris en doses fractionnées. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser quatre comprimés (200 mg de triamterène et 100 mg d'hydrochlorothiazide) et, à cette posologie, la fréquence des effets indésirables peut augmenter.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

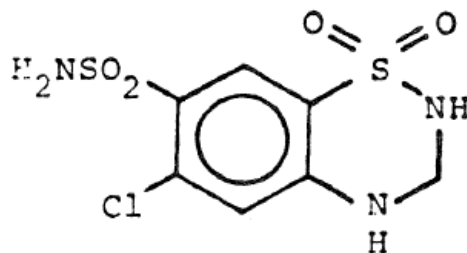
Chaque comprimé PRO-TRIAZIDE rond, plat, portant une seule rainure, de couleur jaune, contient 50 mg de triamterène et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

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

Flacons de 100, 1 000 et 5 000 comprimés.

CHIMIE

Hydrochlorothiazide



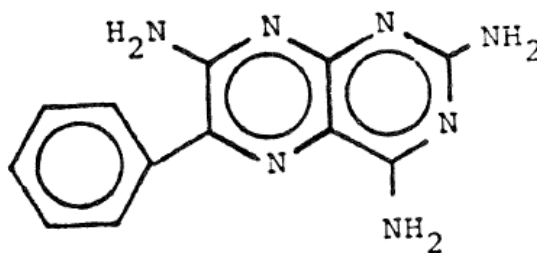
Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂

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 : un composé cristallin de couleur blanche ou blanchâtre, ayant un goût légèrement amer, qui est presque insoluble dans l'eau.

Triamterène



Formule moléculaire : C₁₂H₁₁N₇

Poids moléculaire : 253,3 g/mol

Nom chimique : 6-phénylpteridine-2,4-7- triamine ou trimatérène

Description : un composé cristallin jaune inodore, sans goût initialement et avec un léger arrière-goût amer; pratiquement insoluble dans l'eau ou le chloroforme; instable à la lumière.

PHARMACOLOGIE

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur. Il inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure, dans le tube rénal distal et entraîne une perte simultanée, généralement minime, du bicarbonate. L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion rénale du calcium, vraisemblablement en agissant directement sur le transport rénal. L'excrétion du magnésium augmente par son effet.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide à partir du tractus gastro-intestinal est relativement rapide puisqu'un effet diurétique mesurable apparaît dans l'heure qui suit et atteint un pic en quatre heures environ. Son action persiste pendant approximativement 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par voie rénale.

Le triamterène n'exerce pas d'action pharmacologique significative mis à part sur les reins.

Il inhibe la réabsorption des ions sodium au profit des ions potassium et d'hydrogène dans le tubule rénal distal par un effet direct, et non par un antagonisme concurrentiel avec l'aldostérone. Le degré de natriurie et de diurèse produit par le triamterène en monothérapie est limité; cet agent exerce un effet diurétique additif lorsqu'il est pris avec un diurétique thiazidique.

Le triamterène est rapidement absorbé du tractus gastro-intestinal, mais dans une mesure variable (30 à 70 % de la dose orale). Il est excrété dans l'urine; le pic de l'excrétion rénale est atteint une à deux heures après sa prise par voie orale. Suivant la prise d'une seule dose, l'effet diurétique apparaît dans les 2-4 heures qui suivent, et s'estompe dans les 7-9 heures suivant l'administration.

Le pic des concentrations plasmatiques de triamterène est atteint 2 à 4 heures après la prise d'une dose orale, et la demi-vie plasmatique du médicament est comprise entre 1,5 et 2 heures. Approximativement 50 % du triamterène se lie aux protéines plasmatiques chez l'humain. Le

triamtérène et ses métabolites sont excrétés par filtration rénale et par sécrétion tubulaire. Le pic de l'excrétion rénale du triamtérène survient une à deux heures après son administration. Environ 20 % d'une dose orale apparaît sous forme inchangée dans l'urine, 70 % sous forme d'ester sulfate d'hydroxytriamtérène, et 10 % sous forme d'hydroxytriamtérène libre et de glucuronide de triamtérène. L'hydroxytriamtérène exerce une activité diurétique.

TOXICOLOGIE

Hydrochlorothiazide :

Chez le rat, les DL50 orales étaient supérieures à 2 750 mg/kg.

Triamtérène :

Les DL50 orales du triamtérène étaient :

Souris : 490 mg/kg (IC à 95 % : 398 à 603 mg/kg)

Rat : 1 600 mg/kg (IC à 95 % : 1 409 à 1 817 mg/kg)

Association : triamtérène et hydrochlorothiazide

Des groupes de 4 à 6 chiens ont reçu par voie orale une association 1:1 de triamtérène et d'hydrochlorothiazide à des doses de 0, 2, 4 et 15 mg/kg/jour pour chaque composante, pendant 15 semaines. On a observé des augmentations du taux de phosphatase alcaline sérique dont la signification était limite, et de nettes augmentations du taux de SGPT dans le groupe de la dose élevée à 10 semaines, et une normalisation de ces taux à 15 semaines.

Des groupes de rats ont reçu par voie orale du triamtérène-hydrochlorothiazide (1:1) à raison de doses croissantes jusqu'à un maximum de 500 mg/kg/jour (chaque ingrédient) pendant 27 jours. Les rats mâles et femelles qui ont survécu (5 sur 10) après avoir reçu la dose maximale présentaient une hypertrophie des reins et une néphropathie caractéristique allant de légère à grave.

Les chiens qui ont reçu 50 mg/kg/jour (chaque ingrédient) de triamtérène-hydrochlorothiazide (1:1) pendant six jours ont présenté une anorexie, une diarrhée sanguinolente mélangée à du mucus et des substances jaunes granuleuses dans les selles. Lorsque la dose a été augmentée à

200 mg/kg/jour (chaque ingrédient), trois chiens sur six ont présenté des taux élevés de SGPT, et quatre chiens sur six avaient des taux légèrement élevés de phosphatase alcaline sérique le jour 12 et, le jour 25, ils ont présenté une dyspnée, des convulsions légères, une prostration et un décès. La néphropathie toxique liée au médicament a été clairement démontrée.

Étude sur la reproduction :

On a effectué une étude sur la reproduction chez 3 groupes de 40 rats mâles et femelles qui ont reçu une association 2:1 de triamterène et d'hydrochlorothiazide mélangée à la nourriture pendant 60 jours avant l'accouplement, pendant les périodes de deux portées. Un groupe était un témoin, le deuxième a reçu 9 mg/kg/jour de l'association; le troisième groupe a commencé par 30 mg/kg/jour mais, à cause de la perte pondérale, cette dose a été diminuée à 15 mg/kg/jour le jour 5, puis à 12 mg/kg/jour le jour 52; cette dose a été maintenue pendant toute l'étude. La mortalité parmi les rats parents était limitée à une femelle qui a reçu la dose faible, et qui est morte de dystocie. Pendant la première période d'accouplement, l'indice des naissances vivantes et l'indice de viabilité étaient similaires dans les trois groupes. La taille des portées, le poids à la naissance et le poids moyen de la progéniture à l'âge de trois semaines n'étaient pas significativement différents. Des résultats similaires ont été obtenus pendant la deuxième période d'accouplement, mais trois anomalies congénitales (hydropisie) ont été notées, une dans chacun des trois groupes.

Étude sur la tératologie :

Maass et ses collaborateurs ont administré le triamterène à des doses allant de 11,1 à 32,0 mg/kg/jour à 4 groupes de 15 rates, du 8^e jour au 10^e jour de gestation, afin d'évaluer son effet sur le gain pondéral maternel, la taille des portées et l'indice des naissances vivantes. Les effets indésirables sur le tissu fœtal n'ont pas pu être démontrés, ni même les anomalies physiques observées chez la progéniture.

RÉFÉRENCES

1. Aronoff, A. and Barkum, H.: Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by thiazide derivatives. *An Med Assoc J* 198:127, 1966.
2. Baba, W.I., Tudhope, G.R., and Wilson, G.M.: Site and mechanism of action of the diuretic, triamterene. *Clin Sci* 27:181-193, 1964.
3. Beermann, B. and Groschinsky-Grind, M.: Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 12:297-303, 1977.
4. Beermann, B. and Groschinsky-Grind, M.: Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide, and its relation to the plasma level of the drug. *Eur J Clin Pharmacol* 13:195-201, 1978.
5. Bender, A.D., Carter, C.L., and Hansen, K.B.: Use of a diuretic combination of triamterene and hydrochlorothiazide in elderly patients. *J Am Geriatrics Soc* 15:166-173, 1967.
6. Gundert-Remy, U., von Kenne, D., Weber, E., Geissler, H.E., Grevian, B., and Mutschler, E.: Plasma and urinary levels of triamterene and certain metabolites after oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 16:39-44, 1979.
7. 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* ~:392-399, 1967.
8. 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.

9. Magil, A. B., Ballon, H. S., Cameron, E. C., and Rae, A.: Acute interstitial nephritis associated with thiazide diuretics. *Am J Med* ~:939-943, 1980.
10. Martindale; The Extra Pharmacopoeia; 27th edition, Pharmaceutical Press (pub.) pp. 559-560, 569-570, 1977.
11. Mehta, B.R. and Robinson, B.H.B.: Lithium toxicity induced by triamterene hydrochlorothiazide. *Postgrad Med J* 56:783-784, 1980.
12. Physicians Desk Reference, 35th Edition, Medical Economics Co., Oradell, N.J., 1981.
13. Pruitt, A.W., Winkel, J.S., and Dayton, P.G.: Variations in the fate of triamterene. *Clin Pharmacol Ther* 21:610-619, 1977.
14. Summary Basis of Approval for Dyazide, Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Md. File 80-13867.
15. Tannenbaum, P.J. and Crosley, A.P. Jr.: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide in combination with triamterene on electrolyte balance. *Clin Pharmacol Ther* 2:777-782, 1966.
16. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed., A. Goodman Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, ed., Collier MacMillan, Toronto, 1980.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU
CONSOMMATEUR**

Pr PRO-TRIAZIDE
(Comprimés de 50 mg de triamterène et de 25 mg
d'hydrochlorothiazide)

Veillez lire la présente notice attentivement avant de commencer à prendre PRO-TRIAZIDE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Cette notice est un sommaire et ne comporte pas tous les renseignements sur PRO-TRIAZIDE. 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 PRO-TRIAZIDE.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PRO-TRIAZIDE est utilisé chez les adultes atteints :

- d'enflure causée par :
 - l'utilisation de stéroïdes;
 - des problèmes de cœur, de foie ou de reins;
 - d'autres causes inconnues;
- d'une tension artérielle élevée (hypertension).

Les effets de ce médicament :

PRO-TRIAZIDE contient une association de deux médicaments, le triamterène et l'hydrochlorothiazide :

- Le triamterène 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 PRO-TRIAZIDE régulièrement même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne prenez pas PRO-TRIAZIDE si :

- vous êtes allergique au triamterène et 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 médicinal de la plupart d'entre eux se termine par « **MIDE** »;
- vous éprouvez des difficultés à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous présentez des problèmes de reins ou de foie graves ou qui s'aggravent;
- vous allaitez; PRO-TRIAZIDE est sécrété dans le lait maternel;
- vous avez des taux élevés de potassium (hyperkaliémie);
- 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 médicinal contenu dans PRO-TRIAZIDE.

Les ingrédients médicinaux :

Triamterène et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

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

Formes pharmaceutiques offertes :

Comprimés de 50 mg de triamterène et de 25 mg d'hydrochlorothiazide

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre PRO-TRIAZIDE, 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 ou des reins;
- vous avez déjà eu des calculs aux reins;
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de sueurs;
- vous prenez des suppléments quelconques de potassium;
- vous prenez d'autres médicaments d'épargne du potassium ou « des diurétiques »;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.

L'hydrochlorothiazide contenu dans PRO-TRIAZIDE 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 PRO-TRIAZIDE.

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant le traitement par PRO-TRIAZIDE. 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 PRO-TRIAZIDE. 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 médecine alternative.

Voici les agents qui peuvent interagir avec PRO-TRIAZIDE :

- 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.
- Des 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 PRO-TRIAZIDE, ils peuvent diminuer excessivement la tension artérielle.
- Les relaxants des muscles squelettiques utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.

- crampes, spasmes et douleurs musculaires, faiblesse, agitation;
- étourdissements, picotements aux doigts, maux de tête;
- constipation, diarrhée, nausée, vomissements, diminution de l'appétit, malaise d'estomac, hypertrophie des glandes de la bouche, sécheresse buccale;
- diminution de la libido;
- saignements sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau;

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

PRO-TRIAZIDE peut entraîner des anomalies des résultats des analyses de sang. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Veuillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypotension : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère. Peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à debout.	√	
	Diminution des taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		√

UTILISATION ADÉQUATE DE CE MÉDICAMENT

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

PRO-TRIAZIDE doit être pris après un repas.

Dose habituelle chez l'adulte :

Il faut adapter à chaque patient la dose de chacun des médicaments compris dans le médicament.

Pour l'œdème : généralement un comprimé, deux fois par jour. Chez certains patients, un comprimé chaque jour ou tous les deux jours peut être indiqué.

Pour l'hypertension : généralement un comprimé deux fois par jour; on peut augmenter ou diminuer la posologie, selon les besoins du patient. La posologie quotidienne maximale ne doit pas dépasser quatre comprimés.

N'ajustez pas la posologie vous-même. Consultez votre médecin ou suivez ses conseils.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de PRO-TRIAZIDE, 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 :

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Veuillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rares	Diminution du taux de plaquettes : bleus, saignements, fatigue et faiblesse		√	
	Diminution du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes d'allure grippale		√	
Très rare	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : excoriation grave de la peau, surtout près de la bouche et des yeux			√
Fréquence inconnue	Troubles oculaires : - Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble soudaine - Glaucome : Augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux			√
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Veuillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui persiste et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées, vomissements		√	

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

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59-86 °F).

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

NOTE : *Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 28 juillet 2014