

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNOVAMILOR

(Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide, USP)

**Chaque comprimé contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg
d'hydrochlorothiazide**

DIURÉTIQUE / ANTIHYPERTENSEUR

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
8 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173375

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}NOVAMILOR

**(Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide, USP)
Chaque comprimé contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg
d'hydrochlorothiazide**

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Diurétique / Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est un diurétique antihypertenseur qui combine la puissante action natriurétique de l'hydrochlorothiazide avec la propriété d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride. L'action diurétique et antihypertensive du chlorhydrate d'amiloride s'ajoute à l'action natriurétique, diurétique et antihypertensive du thiazide ; la perte de potassium est quant à elle minimale et le risque de déséquilibre acido-basique, plus faible. L'effet diurétique commence à se manifester moins de 1 à 2 heures après l'administration du produit et semble se maintenir pendant environ 24 heures.

Chlorhydrate d'amiloride

Le chlorhydrate d'amiloride est un agent antikaliurétique dont la légère action natriurétique, diurétique et antihypertensive peut s'ajouter à celle des thiazides ou des autres diurétiques salurétiques. L'utilité principale du chlorhydrate d'amiloride est de conserver le potassium chez les patients qui reçoivent des diurétiques kaliurétiques. Le chlorhydrate d'amiloride n'est pas un antagoniste de l'aldostérone, aussi son action n'est pas liée au taux d'excrétion de l'aldostérone. Il agit directement sur la partie distale du néphron, entraînant une augmentation de l'excrétion du sodium et une diminution de l'excrétion des ions hydrogène et potassium. L'excrétion des ions chlorure peut demeurer inchangée, mais l'administration d'un traitement prolongé peut entraîner une augmentation graduelle de la chlorurémie.

L'absorption de l'amiloride s'élève à environ 50 % de la dose orale. L'action du médicament commence à se manifester dans les 2 heures qui suivent son administration et dure environ 24 heures. L'effet maximal sur les électrolytes s'observe entre 6 et 10 heures après l'administration du produit. Les taux plasmatiques culminent au bout de 3 à 4 heures et la demi-vie plasmatique oscille entre 6 et 9 heures. La biodisponibilité du chlorhydrate d'amiloride diminue de 25 % à 42 % lorsque le médicament est administré avec des aliments, mais elle n'est pas affectée par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Les études cliniques ont montré que le chlorhydrate d'amiloride a peu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal. L'amiloride n'est pas métabolisé par le foie,

aussi environ 50 % de la dose orale est éliminée telle quelle dans l'urine, et 38 % à 40 % s'y retrouve sous forme inchangée dans les fèces en l'espace de 72 heures.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique antihypertenseur qui agit sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes, entraînant une augmentation de l'excrétion du sodium et des ions chlorure en quantités à peu près égales. Cet effet peut aussi s'accompagner d'une perte minime d'ions bicarbonate. L'action natriurétique s'accompagne habituellement d'une augmentation de l'excrétion du potassium.

En général, l'hydrochlorothiazide ne diminue pas la tension artérielle normale. L'effet antihypertenseur des thiazides pourrait être lié à la redistribution et à l'excrétion du sodium corporel.

Environ 55 % à 60 % de la dose orale est absorbée. Le jeûne entraîne une diminution de la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide, mais celle-ci demeure constante lorsque le médicament est administré en combinaison avec le chlorhydrate d'amiloride. L'hydrochlorothiazide est excrété rapidement par le rein.

L'effet diurétique commence habituellement à se manifester dans les 2 heures qui suivent l'administration du produit et culmine au bout d'environ 4 heures. Sa durée est de 6 à 12 heures.

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de chacun des ingrédients actifs des comprimés NOVAMILOR et MODURET[®], mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements dans laquelle les sujets ont reçu une dose unique des médicaments.

Paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate d'amiloride			
	NOVAMILOR 2 x 5 mg	MODURET [®] 2 x 5 mg	Pourcentage de MODURET [®]
ASC _T * (ng•h/mL)	107,8 (35)	107,8 (40)	100
AUC _T * (ng•h/mL)	141,2 (35)	139,8 (41)	101
C _{max} * (ng/mL)	9,12 (30)	9,12 (30)	100
t _{max} ⁺ (h)	3,92 (0,83)	4,17 (1,01)	—
t _½ ⁺ (h)	15,29 (10,70)	16,15 (16,43)	—

* Moyenne géométrique (CV)

+ Moyenne arithmétique (ÉT)

Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide			
	NOVAMILOR 2 x 5 mg	MODURET® 2 x 5 mg	Pourcentage de MODURET®
ASC _T * (ng•h/mL)	2253 (33)	2231 (40)	101
ASC _I * (ng•h/mL)	2592 (32)	2592 (41)	100
C _{max} * (ng/mL)	365 (26)	358 (30)	102
t _{max} ⁺ (h)	2,33 (0,73)	2,67 (1,01)	—
t _{1/2} ⁺ (h)	5,95 (2,26)	6,62 (16,43)	—

* Moyenne géométrique (CV)

+ Moyenne arithmétique (ÉT)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) n'est pas indiqué pour le traitement initial. La posologie de chaque agent doit être déterminée individuellement chez un patient donné, et s'il y a correspondance entre les doses ainsi déterminées et celles de cette association à doses fixes, l'emploi de celle-ci peut alors être plus pratique pour traiter le patient. Si la dose doit être ajustée durant le traitement d'entretien, il est alors préférable d'administrer chaque agent séparément.

NOVAMILOR est indiqué pour le traitement d'entretien des patients atteints d'œdème d'origine cardiaque ou d'hypertension artérielle et qui présentent une hypokaliémie ou chez qui il est cliniquement important que les taux de potassium demeurent normaux (p. ex., les patients souffrant d'arythmies cardiaques, les patients digitalisés et ceux qui ne peuvent pas recevoir d'apport alimentaire adéquat en potassium).

NOVAMILOR est également indiqué pour le traitement d'entretien des patients atteints de cirrhose hépatique avec ascite et œdème. Chez ces patients, l'administration de chlorhydrate d'amiloride seul peut permettre l'obtention d'une diurèse satisfaisante avec une perte moins élevée de potassium et un risque plus faible d'alcalose métabolique. En cas de résistance, un diurétique kaliurétique peut être ajouté au schéma posologique du patient pour obtenir une diurèse satisfaisante et maintenir un bilan électrolytique sérique plus équilibré. Comme dans le cas de tout traitement de l'ascite de la cirrhose hépatique, l'objectif principal est une perte de poids graduelle et le maintien de l'équilibre électrolytique (voir PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie

NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les patients dont la kaliémie est supérieure à 5,5 mEq/L (voir MISES EN GARDE).

Traitement antikaliurétique ou prise de sels de potassium

L'administration d'autres agents antikaliurétiques ou de suppléments de potassium est contre-indiquée pendant le traitement par NOVAMILOR. En effet, ce type de traitement combiné peut causer une hausse rapide des taux plasmatiques de potassium. Une surveillance scrupuleuse de la kaliémie doit être effectuée si l'on considère que l'administration de suppléments de potassium est nécessaire.

Insuffisance rénale

NOVAMILOR ne doit pas être administré en cas d'anurie, d'insuffisance rénale aiguë, de néphropathie grave ou évolutive, ou encore en cas de néphropathie diabétique.

Hypersensibilité

NOVAMILOR est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'un ou l'autre de ses ingrédients actifs ou à tout autre dérivé sulfamidé.

MISES EN GARDE

Les signes et symptômes d'alarme de l'hyperkaliémie sont la paresthésie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la paralysie flaccide des membres, la bradycardie, le choc et des anomalies électrocardiographiques.

L'administration de chlorhydrate d'amiloride, avec ou sans diurétiques, peut causer une hyperkaliémie (taux de potassium sérique supérieurs à 5,5 mEq/L) chez certains patients. Les plus exposés sont les patients âgés, les diabétiques, les patients hospitalisés souffrant de cirrhose hépatique ou d'œdème cardiaque, les insuffisants rénaux, les patients gravement malades et ceux qui reçoivent un traitement diurétique vigoureux. Étant donné que des décès sont déjà survenus dans cette population, les signes cliniques, biochimiques et électrocardiographiques d'hyperkaliémie et d'acidose doivent être surveillés de près chez ces patients. L'hyperkaliémie n'étant pas associée systématiquement à des anomalies de l'ÉCG, la mesure des taux de potassium sérique est également nécessaire.

La principale anomalie caractéristique de l'hyperkaliémie à l'ÉCG est la présence de grandes ondes T pointues ou d'une élévation par rapport aux tracés précédents. Les autres modifications que l'on peut observer comprennent une diminution de l'onde R, une augmentation de la

profondeur de l'onde S, un élargissement, voire la disparition de l'onde P, un élargissement progressif du complexe QRS, un allongement de l'espace PR et une dépression du segment ST.

En cas d'hyperkaliémie, le traitement par NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) doit être interrompu immédiatement. Des mesures actives doivent être prises si la kaliémie dépasse 6,5 mEq/L, par exemple l'administration intraveineuse d'une solution de bicarbonate de sodium ou l'administration orale [ou] parentérale de glucose avec une préparation d'insuline à action rapide. Une résine échangeuse de cations, telle que le polystyrènesulfonate sodique, peut être administrée par voie orale ou par lavement au besoin. La dialyse peut être nécessaire si l'hyperkaliémie persiste.

Lorsqu'il est considéré comme essentiel chez un diabétique ou chez un patient susceptible de l'être, le chlorhydrate d'amiloride doit être employé avec extrême prudence et uniquement après évaluation de l'état de la fonction rénale. L'hyperkaliémie est fréquemment associée à l'emploi du chlorhydrate d'amiloride chez les diabétiques, en particulier chez ceux qui souffrent de néphropathie chronique ou d'hyperazotémie prérénale. Des cas de décès consécutif à l'administration de chlorhydrate d'amiloride ont été signalés chez des diabétiques souffrant d'hyperazotémie prérénale.

En raison de l'hydrochlorothiazide contenu dans cette association médicamenteuse, les besoins en insuline peuvent augmenter, diminuer ou ne pas être affectés lors du traitement d'un patient diabétique. L'administration de diurétiques thiazidiques peut faire apparaître une diabète jusque là latent.

Chez les patients devant subir une épreuve de tolérance au glucose, l'administration du chlorhydrate d'amiloride doit être interrompue au moins trois jours avant le test. Un patient dont le diabète n'était pas bien maîtrisé a présenté une hyperkaliémie grave pendant le traitement par le chlorhydrate d'amiloride. Ce patient est décédé après avoir reçu deux injections intraveineuses répétées de glucose administrées dans le cadre d'une épreuve de tolérance.

Les taux de potassium sérique doivent être surveillés de près tout au long du traitement.

Acidose métabolique ou respiratoire

L'équilibre acido-basique doit être surveillé fréquemment chez les patients chez lesquels une acidose métabolique ou respiratoire est susceptible de survenir, par exemple chez les diabétiques ou les patients souffrant de maladie cardiorespiratoire. Le traitement antikaliurétique doit être amorcé avec prudence chez ces patients. Le déséquilibre acido-basique peut entraîner une variation du rapport $[K^+]_{\text{extracellulaire}}/[K^+]_{\text{intracellulaire}}$, et une acidose peut survenir en cas d'augmentation rapide de la concentration sérique de potassium.

Altération de la fonction rénale

L'insuffisance rénale peut accentuer la rétention de potassium associée à l'emploi de NOVAMILOR, ce qui pourrait se solder par l'apparition rapide d'une hyperkaliémie. Outre ceux

qui sont mentionnés dans la section CONTRE-INDICATIONS, les patients atteints d'insuffisance rénale et dont les taux d'azote uréique du sang, de créatinine sérique ou d'urée sanguine sont supérieurs à respectivement 30 mg/100 mL, 1,5 mg/100 mL ou 60 mg/100 mL ne devraient pas recevoir NOVAMILOR, à moins qu'électrolytes et créatinine sériques, de même qu'azote uréique du sang ne soient surveillés de près fréquemment. L'insuffisance rénale peut également prolonger l'excrétion du chlorhydrate d'amiloride.

PRÉCAUTIONS

Déséquilibre électrolytique et augmentation de l'azote uréique du sang

L'utilisation de NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) peut entraîner une hyponatrémie, un hypochlorémie et une hypokaliémie (à un degré moindre qu'en cas d'administration de thiazides seuls). Chez les patients gravement malades, comme les cirrhotiques souffrant d'ascite et d'alcalose métabolique ou les patients aux prises avec des œdèmes résistants, l'augmentation des taux d'azote uréique du sang s'accompagne généralement d'une forte élimination de liquide. Les cas de carence en ions chlorure sont généralement légers et peuvent être évités par l'administration d'un apport sodé quasi normal, et corrigés par l'administration de chlorure d'ammonium chez les patients qui ne souffrent pas d'hépatopathie. Il est important, lors d'un traitement par NOVAMILOR, de surveiller les taux d'électrolytes sériques et d'azote uréique du sang de près.

L'administration d'hydrochlorothiazide peut précipiter ou aggraver une hyperazotémie chez les insuffisants rénaux. Ces patients doivent donc être surveillés de près durant le traitement. Le traitement par NOVAMILOR doit être interrompu en cas d'augmentation de l'azotémie avec oligurie.

Effets liés à la diurèse chez les cirrhotiques

Les cirrhotiques souffrant d'ascite ne peuvent pas tolérer de variations aiguës de l'équilibre électrolytique. En outre, ces patients peuvent présenter une hypokaliémie préexistante résultant d'un hyperaldostéronisme secondaire. Il est donc nécessaire de faire en sorte que la diurèse soit graduelle et de surveiller de près tout signe de variation de l'équilibre électrolytique chez ces patients.

Des cas d'encéphalopathie hépatique — affection se manifestant par des tremblements, de la confusion et le coma — ont été signalés en association avec le traitement par le chlorhydrate d'amiloride.

Certains patients souffrant de cirrhose ont présenté une intensification de la jaunisse associée au processus pathologique sous-jacent après avoir reçu du chlorhydrate d'amiloride en monothérapie. On ignore cependant quelle est la relation entre cet effet et le médicament.

Autres précautions

Les thiazides peuvent réduire les taux d'iode protéique sans signe de troubles thyroïdiens.

L'hydrochlorothiazide cause une diminution de l'excrétion urinaire du calcium et une augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium.

Une altération pathologique des parathyroïdes avec hypercalcémie et hypophosphatémie a été observée chez quelques patients sous traitement thiazidique au long cours. Toutefois, les complications courantes associées à l'hyperparathyroïdie, comme la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcération gastroduodénale, n'ont pas été observées chez ces patients. On recommande d'interrompre l'administration de thiazides avant d'effectuer une exploration fonctionnelle parathyroïdienne.

Une hyperuricémie peut survenir, ou une crise de goutte être précipitée, chez certains patients recevant des thiazides.

Surveiller les signes de dysfonctionnement hépatique, de réactions idiosyncrasiques et de dyscrasies sanguines.

Les patients ayant des antécédents ou non d'allergie ou d'asthme bronchique peuvent présenter une réaction d'hypersensibilité aux thiazides.

Le traitement par les thiazides peut exacerber ou activer un lupus érythémateux disséminé.

Grossesse

Compte tenu de l'expérience clinique limitée que l'on en a, NOVAMILOR n'est pas recommandé durant la grossesse.

Aucun signe d'altération de la fécondité n'a été observé dans les études sur la reproduction menées chez le rat. Les études sur le pouvoir tératogène du chlorhydrate d'amiloride chez le lapin et la souris n'ont pas fourni de preuves que cet agent nuise au fœtus. Cependant, un certain degré de toxicité a été observé chez les rats et les lapins adultes à la dose de 8 mg/kg/jour, ainsi qu'une diminution du taux de croissance et de survie des petits. Des quantités infimes du médicament traversent le placenta chez le rat.

Les thiazides traversent le placenta et se retrouvent dans le sang du cordon ombilical.

L'emploi de NOVAMILOR chez les femmes enceintes ou qui pensent l'être commande une évaluation des avantages pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus. Certains de ces risques sont l'ictère fœtal ou néonatal, la thrombocytopénie et la survenue possible d'autres effets indésirables ayant déjà été observés chez les adultes.

Allaitement

Le chlorhydrate d'amiloride est excrété dans le lait maternel chez le rat, mais on ignore s'il en va de même chez l'être humain. On sait par contre que tel est le cas des thiazides. Par conséquent, en raison du risque d'effets indésirables sérieux chez le nourrisson, si l'emploi de NOVAMILOR est considéré comme essentiel, la patiente doit cesser d'allaiter.

Emploi chez les enfants

L'innocuité du chlorhydrate d'amiloride, seul ou en association avec l'hydrochlorothiazide, n'ayant pas été déterminée chez les enfants, l'emploi de NOVAMILOR n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses

L'hydrochlorothiazide potentialise l'action des autres antihypertenseurs. Il peut donc être nécessaire, lorsqu'on ajoute NOVAMILOR au schéma thérapeutique du patient, de réduire la posologie des autres antihypertenseurs, en particulier des ganglioplégiques.

Les diurétiques augmentent le risque d'intoxication par le lithium, c'est pourquoi les patients qui en reçoivent ne devraient pas prendre de lithium.

Les thiazides peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine. Les patients ayant subi une sympathectomie sont plus sensibles aux effets antihypertenseurs du médicament.

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse pressive à la norépinéphrine, mais cette diminution n'est pas suffisante pour nuire à l'efficacité thérapeutique de ce vasopresseur.

Une hypotension peut survenir et être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Bien que rare, l'hyperkaliémie symptomatique est l'effet secondaire le plus grave associé à l'utilisation de NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide). Les autres variations métaboliques observées sont l'hyperkaliémie, l'hypokaliémie et l'hypochlorémie asymptomatiques.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à la fréquence approximative indiquée entre parenthèses.

Appareil digestif : Des effets indésirables ont été signalés chez 6 % des patients.

Nausées/anorexie (4 %), diarrhée (2 %), douleurs gastro-intestinales (2 %), douleurs abdominales (1 % – 3 %), constipation, hémorragie GI, troubles GI, modifications de l'appétit (1 % – 3 %), plénitude gastrique, hoquet, soif (≤ 1 %), vomissements (0,5 %), flatulence et dysgueusie (≤ 1 %).

Système nerveux : Des effets indésirables ont été signalés chez 4 % des patients. Céphalées (8 %), étourdissements (3 %), faiblesse (3 %), paresthésie/engourdissement (0,5 %), stupeur, vertige, insomnie, nervosité, dépression, somnolence (0,5 %), confusion mentale et troubles visuels (≤ 1 %).

Peau : Des effets indésirables ont été signalés chez 5 % des patients. Éruptions cutanées (3 %), prurit (2 %) et bouffées vasomotrices.

Appareil cardiovasculaire : Des effets indésirables ont été signalés chez 4 % des patients. Arythmies (2 %), tachycardie, toxicité digitalique, hypotension orthostatique (≤ 1 %) et angine de poitrine (≤ 1 %).

Appareil locomoteur : Douleurs dans les jambes, crampes/spasmes musculaires (1 % – 3 %), douleurs articulaires, thoraciques et dorsales.

Appareil respiratoire : Des effets indésirables ont été signalés chez 2 % des patients. Dyspnée (2 %) et congestion nasale.

Appareil génito-urinaire : Des effets indésirables ont été signalés chez 3 % des patients. Impuissance, nycturie (0,5 %), dysurie (0,5 %) et incontinence (0,5 %).

Système endocrinien : Goutte et déshydratation (1 %).

Autres effets : Fatigue (3 %), malaises (0,5 %).

Les autres réactions ayant été signalées avec les constituants individuels de cette préparation comprennent les manifestations suivantes :

Appareil cardiovasculaire : Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

Appareil digestif : Anomalie de la fonction hépatique, activation d'un ulcère gastroduodéal préexistant, crampes, irritation gastrique, jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, xérostomie et sialadénite.

Système endocrinien : Glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie.

Hypersensibilité : Urticairé et réactions anaphylactiques.

Appareil respiratoire : Détresse respiratoire, comprenant la pneumopathie.

Sens : Photosensibilité, vue temporairement brouillée et xanthopsie.

Système hématopoïétique : Agranulocytose, anémie aplastique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombocytopénie et neutropénie.

Autres effets : Agitation et fièvre.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage de chlorhydrate d'amiloride seul ou en association avec l'hydrochlorothiazide chez l'être humain.

Le déséquilibre électrolytique et la déshydratation sont les signes et symptômes les plus courants auxquels devrait donner lieu le surdosage de NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide). Il est donc nécessaire de surveiller les électrolytes sériques de près, en particulier les taux de potassium.

Les patients sous digitaliques sont particulièrement vulnérables aux arythmies cardiaques que peuvent causer des taux anormaux de potassium.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de NOVAMILOR. On recommande donc d'administrer un traitement de soutien symptomatique et d'induire le vomissement et/ou d'effectuer un lavage gastrique. En cas de surdosage de NOVAMILOR, interrompre immédiatement l'administration du médicament et observer le patient de près.

On ignore si ce médicament est dialysable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose optimale doit être établie en fonction de la posologie de chaque agent déterminée individuellement.

Comme les doses d'entretien peuvent être plus faibles que celles qu'il faut administrer pour induire initialement la diurèse, on recommande, une fois le poids du patient stabilisé, de tenter de réduire la posologie quotidienne. Chez les cirrhotiques, il est particulièrement important que la perte de poids soit graduelle si l'on désire diminuer le risque de réactions indésirables associées au traitement diurétique.

Cirrhose hépatique avec ascite et œdème

La dose d'entretien habituelle de NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est de 1 comprimé une fois par jour. La posologie ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour en doses unique ou fractionnées.

Œdème d'origine cardiaque

La dose d'entretien habituelle de NOVAMILOR est de 1 ou 2 comprimés une fois par jour, en doses unique ou fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour. Le traitement peut être administré de manière intermittente.

Hypertension

La dose d'entretien habituelle est de 1 ou 2 comprimés une fois par jour, en doses unique ou fractionnées. La posologie ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

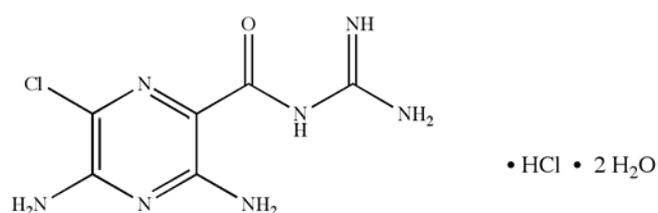
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide

Chlorhydrate d'amiloride

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 3,5-diamino-*N*-(aminoiminométhyl)-6-chloro-pyrazinecarboxamide dihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_7\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 302,12

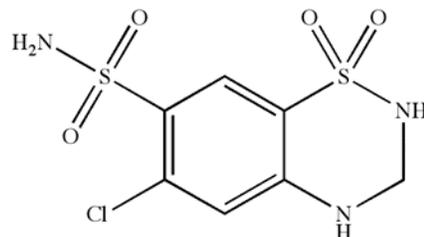
Description

Le chlorhydrate d'amiloride est une poudre inodore ou presque, de couleur jaune à jaune verdâtre. Il est entièrement soluble dans le diméthylsulfoxyde, modérément dans le méthanol, légèrement dans l'eau et insoluble dans l'éther, l'acétate d'éthyle, l'acétone et le chloroforme.

Hydrochlorothiazide

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 297,73

Description

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou presque blanche pratiquement inodore. Il est entièrement soluble dans l'hydroxyde de sodium en solution, la n-butylamine et le diméthylformamide, modérément dans le méthanol, légèrement dans l'eau et insoluble dans l'éther, le chloroforme et dans les acides minéraux dilués.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité élevée.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

NOVAMILOR (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est offert sous forme de comprimés pêche en forme de diamant portant les marques « 5/50 » et « novo » gravées de part et d'autre. Chaque comprimé contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg d'hydrochlorothiazide.

Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires en bandelettes.

PHARMACOLOGIE

Chlorhydrate d'amiloride

Le chlorhydrate d'amiloride est le sel d'une base modérément forte ($pK_a : 8,7$), dont la structure chimique n'a rien de commun avec celle des autres agents antikaliurétiques ou diurétiques.

Chez le chien et le rat, l'administration d'une dose orale de chlorhydrate d'amiloride de 0,1 mg/kg ou moins produit une augmentation de l'excrétion du sodium et, dans une moindre mesure, des ions chlorure. L'excrétion du potassium n'a pas augmenté à cette dose.

L'administration de chlorhydrate d'amiloride a entraîné une rétention du potassium chez les animaux de laboratoire. Cet effet est particulièrement évident lorsque l'excrétion du potassium est élevée, comme après l'administration d'une surcharge de chlorure de potassium, après un prétraitement par l'acétazolamide ou un thiazide, ou encore chez le rat surrénalectomisé traité par

la désoxycorticostérone. La diminution de l'excrétion des ions hydrogène qui accompagne la natriurèse cause une augmentation du pH urinaire.

L'administration orale de chlorhydrate d'amiloride cause une augmentation du taux d'excrétion de sodium chez le chien. Cet effet n'est pas aussi prononcé que celui qu'on observe avec des agents plus puissants, mais sa durée est plus longue. L'effet sur l'excrétion de sodium dure en effet plus de 6 heures. La hausse de la natriurèse obtenue lorsqu'on fait passer la dose orale de 0,25 à 4,0 mg/kg est tout au plus modérée.

L'administration de chlorhydrate d'amiloride en concomitance avec du chlorothiazide, de l'hydrochlorothiazide ou de l'acétazolamide entraîne une augmentation de l'excrétion du sodium chez le rat.

Le chlorhydrate d'amiloride contrecarre l'effet kaliurétique des autres diurétiques. Chez le chien, l'administration de chlorhydrate d'amiloride (0,1 à 0,5 mg/kg *po*) en concomitance avec de l'acide éthacrynique (1,0 mg/kg *po*) ou de l'hydrochlorothiazide (0,5 mg/kg *po*) entraîne une augmentation de l'excrétion du sodium et une diminution de l'excrétion du potassium.

Chez le rat surrénalectomisé, l'administration de chlorhydrate d'amiloride augmente le rapport de l'excrétion du sodium à l'excrétion du potassium (Na^+/K^+). Le chlorhydrate d'amiloride contrecarre la rétention sodée produite par le stéroïde chez le rat surrénalectomisé traité par l'aldostérone, la désoxycorticostérone ou l'hydrocortisone. Il augmente également le rapport de l'excrétion du sodium à l'excrétion du potassium (Na^+/K^+), le portant à une valeur supérieure à celle observée chez le rat surrénalectomisé non traité.

Les études sur la clairance rénale montrent que l'administration intraveineuse de 1,0 mg/kg de chlorhydrate d'amiloride ne modifie pas le taux de filtration glomérulaire, le débit plasmatique rénal et la réabsorption du glucose chez le chien. Le chlorhydrate d'amiloride agit directement sur la partie distale du néphron, inhibant la sécrétion tubulaire du potassium et la réabsorption du sodium. On ignore si l'effet du chlorhydrate d'amiloride sur le néphron procède par le truchement d'un système enzymatique. On sait toutefois qu'il n'inhibe pas l'anhydrase carbonique, la glutaminase, l'histidine-décarboxylase, l'adénylate-cyclase ou l'ATP-ase membranaire, même en doses élevées.

L'administration parentérale de chlorhydrate d'amiloride (2,5 à 5,0 mg/kg) entraîne une profonde réduction de la tension artérielle ainsi que des modifications électrocardiographiques chez le chien anesthésié. Les effets coïncidant avec la libération d'histamine dans le plasma ne sont pas observés si l'injection de chlorhydrate d'amiloride est faite lentement ou si la dose est plus faible. L'administration de doses orales de 0,5 à 2,0 mg/kg produit une légère augmentation de la sécrétion gastrique et de la motilité intestinale chez le chien. L'administration d'un prétraitement oral de 5,0 mg/kg/jour de chlorhydrate d'amiloride pendant plusieurs jours ne modifie pas la réponse à la ouabaine chez le chien.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide possède des propriétés diurétiques et antihypertensives qui augmentent l'excrétion du sodium et des ions chlorure en quantités à peu près égales, et qui causent une perte simultanée, généralement minime, de bicarbonate. L'excrétion de l'ion ammonium diminue légèrement, ce qui peut se solder par une augmentation des taux sanguins. L'hydrochlorothiazide cause également une augmentation de l'excrétion du potassium et du magnésium et une diminution de l'excrétion du calcium.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. L'administration concomitante de probénécide diminue la vitesse d'élimination sans réduire la diurèse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë				
DL₅₀ orale (mg/kg)				
Voie d'administration	Animal	Chlorhydrate d'amiloride	Hydrochlorothiazide	Chlorhydrate d'amiloride / Hydrochlorothiazide (5/50)
Orale	Souris	56	> 10 000	189
	Rat	36 – 85	> 10 000	422 (femelles) 377 (mâles)

Les études sur la toxicité aiguë menées chez la souris et le rat ont montré que la toxicité d'une association d'amiloride et d'hydrochlorothiazide (5/25 et 5/50 mg/kg) dépend de la teneur en amiloride. En effet, la différence entre la DL₅₀ des combinaisons et celle de l'amiloride n'était pas significative.

Toxicité chronique

Chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide

L'administration orale d'une association d'amiloride et d'hydrochlorothiazide à raison de 5/100 mg/kg 5 jours par semaine pendant 25 semaines a été tolérée chez le rat, mais un taux élevé de mortalité a été observé à la dose de 10/500 mg/kg. Les chiens ont toléré des doses orales de 1/5 mg/kg et de 4/40 mg/kg administrées 5 à 7 jours par semaine pendant 25 semaines, ce qui n'a pas été le cas avec la dose de 5/50 mg/kg 7 jours par semaine pendant 13 semaines.

Les effets toxiques de l'association amiloride / hydrochlorothiazide chez le rat et le chien (hyperplasie de la zone glomérulée des surrénales, déséquilibre électrolytique, hausse de l'azote uréique du sang, perturbations de l'ÉCG et infiltration graisseuse focale des tubes rénaux) peuvent être attribués aux effets pharmacologiques exagérés du médicament, car d'autres diurétiques causent des effets semblables.

Chlorhydrate d'amiloride

L'ADMINISTRATION DE DOSES SUPÉRIEURES À 8,0 mg/kg/jour A ENTRAÎNÉ UNE HYPERKALIÉMIE MODÉRÉE, VOIRE MARQUÉE, AINSI QUE DES MODIFICATIONS DE L'ÉLECTROCARDIOGRAMME ET UNE DIMINUTION DU SODIUM ET DES IONS CHLORURE SÉRIQUES.

L'administration de doses orales quotidiennes d'amiloride de 2,5 et de 5 mg/kg pendant 18 mois ou moins a été tolérée chez le rat. L'administration de doses plus élevées (10 à 15 mg/kg/jour) a causé un taux de mortalité élevé, en raison probablement d'un profond déséquilibre électrolytique. Les modifications induites par le médicament et que l'on a considérées comme étant liées à l'action diurétique et antikaliurétique de l'amiloride comprennent une modification des électrolytes urinaires et sériques, une hyperplasie réversible de la zone glomérulée des surrénales (à toutes les doses) et une dilatation des tubes rénaux (10 mg/kg).

Si l'on fait abstraction des variations du poids corporel, de la consommation d'eau et des électrolytes sériques — changements attendus —, l'administration de doses orales d'amiloride de 2 à 8 mg/kg/jour 5 jours par semaine pendant 58 semaines a été bien tolérée chez le chien. Sur le plan histologique, une hyperplasie de la zone glomérulée des surrénales a été observée chez tous les chiens traités.

L'administration quotidienne de doses orales d'amiloride de 2 et de 4 mg/kg n'a pas modifié les concentrations tissulaires d'électrolytes dans l'oreillette, les muscles squelettiques ou l'iléon du chien lors d'une étude de 11 semaines sur l'équilibre des électrolytes.

Au cours d'une étude de 6 semaines, des ulcérations GI ont été observées chez 1 chien sur 4 à la dose de 2,5 mg/kg et chez 2 chiens sur 4 à la dose de 10 mg/kg. Cette ulcération peut avoir été causée par la libération d'histamine produite par l'action de l'amiloride chez le chien. Aucun cas d'ulcération GI n'a été observé à des doses comparables dans l'étude de 58 semaines menée chez le chien, mais des résultats positifs ont été notés dans les tests de sang occulte dans les fèces.

Les singes ont bien toléré l'amiloride par voie orale, jusqu'à concurrence de 9 mg/kg/jour 5 jours par semaine pendant 49 semaines. À dose plus élevée (12 mg/kg), on a observé de l'excitabilité, de l'irritabilité et un déséquilibre électrolytique évident. Contrairement à ce qui se passe chez le rat et chez le chien, aucune hyperplasie des surrénales n'a été observée chez le singe, mais le poids des glandes a augmenté.

Études spéciales sur la toxicité en relation avec l'hyperplasie de la zone glomérulée des surrénales et le diabète

Des études sur la toxicité subaiguë de l'amiloride (administration du médicament pendant 3 mois) chez le rat ont montré que l'hyperplasie de la zone glomérulée des surrénales avait disparu au bout de 19 à 30 jours après l'interruption du traitement et que, 30 et 58 jours après ladite interruption, les surrénales étaient redevenues complètement normales. L'hyperplasie peut aussi être réduite par la substitution de soluté physiologique salin à l'eau potable. Lors d'une étude sur le pouvoir tératogène menée chez la souris, l'hyperplasie de la zone glomérulée des surrénales a été observée chez les mères, mais non chez la descendance. Résultat de la perturbation des

électrolytes sériques et/ou de l'inhibition de l'activité de l'aldostérone, cette hyperplasie est considérée comme physiologique et réversible.

La toxicité de l'amiloride et du triamtérène est la même chez le rat Zucker obèse et diabétique que chez le rat svelte normal, ce qui montre que l'amiloride n'a pas d'effet sur le métabolisme des glucides dans ce modèle animal de diabète. De plus, l'amiloride n'a eu aucun effet indésirable sur la tolérance au glucose lors d'expériences de courte durée menées chez le rat, ou lors d'une étude chronique menée chez le chien.

Hydrochlorothiazide

Selon les résultats d'une étude sur la toxicité orale chronique de l'hydrochlorothiazide menée chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 2 g/kg/jour 5 jours par semaine pendant 6 mois n'a causé aucun signe de toxicité.

Chez le chien, l'administration de doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/jour chaque jour de la semaine pendant 45 semaines a causé une légère diminution du potassium plasmatique et, à l'examen macroscopique, un précipité formé de petits cristaux jaunes a été observé dans la vessie de 2 animaux sur 12. Aucune altération liée au médicament n'a été relevée à l'examen histomorphologique.

Pouvoir carcinogène

L'administration orale d'amiloride à la dose maximale tolérée ne s'est accompagnée d'aucun signe d'effet carcinogène chez la souris (10 mg/kg/jour pendant 92 semaines) et le rat (6 mg/kg/jour pendant 104 semaines).

Pouvoir mutagène

L'amiloride n'a eu aucune activité mutagène lors de tests de Ames menés avec diverses souches de *Salmonella typhimurium* à des concentrations allant jusqu'à 2000 µg/boîte de Pétri, avec ou sans activation métabolique mammalienne *in vitro*.

Études sur la reproduction

L'administration orale de doses d'amiloride de 2, 4 ou 8 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fécondité ou la performance générale de reproduction de rats mâles et de rats femelles. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les fœtus par suite de l'administration, pendant l'organogenèse, de doses orales d'amiloride allant jusqu'à 8 mg/kg/jour chez le lapin et jusqu'à 10 mg/kg/jour chez la souris. À ces niveaux de dose, des signes manifestes de toxicité maternelle (perte de poids corporel et anorexie) et des décès ont été observés chez les deux espèces. L'administration de doses d'amiloride de 2 ou de 4 mg/kg/jour du début de la fin de la grossesse jusqu'à la fin du sevrage n'a eu aucun effet sur plusieurs des paramètres périnataux et postnataux.

L'administration de 8 mg/kg/jour a entraîné une diminution de la survie et de la croissance des petits.

Les études sur le pouvoir tératogène du médicament ont montré que jusqu'à concurrence de 2/20 mg/kg *po* chez le lapin et de 5/50 mg/kg *po* chez la souris, l'association amiloride / hydrochlorothiazide n'a pas d'effet indésirable sur le développement du fœtus. Chez le rat, l'administration de doses d'amiloride / hydrochlorothiazide allant jusqu'à 5/50 mg/kg n'a pas eu d'effet nocif sur la fécondité des mâles ou des femelles. Exception faite d'une réduction du gain pondéral chez les petits vivants et la mère à la dose de 5/25 mg/kg, l'administration de l'association amiloride / hydrochlorothiazide du début de la fin de la grossesse jusqu'à la fin du sevrage n'a pas eu d'effet négatif sur les paramètres périnataux et postnataux chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Antcliff AC, Beevers DG, Hamilton M, Harpur JE. The use of amiloride hydrochloride in the correction of hypokalaemic alkalosis induced by diuretics. *Postgrad Med J* 1971; 47:644-7.
2. Beermann B. Aspects on pharmacokinetics of some diuretics. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 54:17-32.
3. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Europ J Clin Pharmacol* 1977; 12:297-303.
4. Bergstrom J, Friden AM. The effect of hydrochlorothiazide and amiloride administered together on muscle electrolytes in normal subjects. *Acta Med Scand* 1975; 197:415-9.
5. Bull MB, Laragh JH. Amiloride, a potassium-sparing natriuretic agent. *Circulation* 1968; 37:45-53.
6. Fuchs M, Mallin SR, Irie S, Hernando L, Moyer JH. A review of the pharmacology and clinical observations of hydrochlorothiazide. *AMA Archives of Internal Medicine* 1960; 105: 63139-74150.
7. Gombos EA, Freis ED, Moghadam A. Effects of MK-870 in normal subjects and hypertensive patients. *N Engl J Med* 1966; 275: 1215-20.
8. Hamdy RC, Tovey J, Perera N. Hypokalaemia and diuretics. *Br Med J* 1980; 280:1187.
9. Knoben JE, Anderson PO. Handbook of clinical drug data (5th Ed). Drug Intelligence Pub Inc. (Illinois) 1983; 520-3.
10. Lammintausta R, Kanto J, Mantyla R. Renin-aldosterone system and urinary electrolytes after amiloride, hydrochlorothiazide and the combination. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16:503-507.
11. Paterson JW, Dollery CT, Haslam RM. Amiloride hydrochloride in hypertensive patients. *Br Med J* 1968; 1:422-3.
12. Pearce VR, Antcliff AC, Beevers DG, Hamilton M. Total exchangeable potassium in response to amiloride. *Postgrad Med J* 1978; 54:533-7.
13. van Soeren F. The antihypertensive and biochemical effects of hydrochlorothiazide/amiloride (MODURETIC*) versus chlorthalidone. *J Int Med Res* 1980; 8:132-5.
14. Wan HH, Lye MDW. Moduretic-induced metabolic acidosis and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 1980; 56:348-50.

15. Whight C, Morgan T, Carney S, Wilson M. Diuretics, cardiac failure and potassium depletion: A rational approach. *Med J Aust* 1974; 2:831-3.
16. Wolf RL, Mendlowitz M, Roboz J, Gitlow SE. Treatment of hypertension with antihypertensive diuretic drugs. *Am Heart J* 1966; 72:692-697.
17. Yarnada S, Reynolds TB. Amiloride (MK-870), a new antikaluretic diuretic: Comparison to other antikaluretic diuretics in patients with liver disease and ascites. *Gastroenterology* 1970; 59:2333-841.
18. FDA Summary Basis for Approval. Amiloride HCl/Hydrochlorothiazide. NDA 18-200, 18-201, October 1981.
19. AHFS Drug Information 1987. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda MD, USA 1987: 1364-9.
20. USP DI, 7th Edition 1987. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville MD, USA 1987; 95-6, 804-15.
21. Monographie des comprimés NOVO-TRIAMZIDE, Novopharm Ltée, Scarborough Ontario, 20 mai 1981.
22. Monographie des comprimés Moduret[®], Merck Sharpe & Dohme, Kirkland, Québec, 14 janvier 1981.
23. Étude de biodisponibilité comparative des comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide menée chez des volontaires. 10 avril 1991, Données internes de Teva Canada Limitée.