

**MONOGRAPHIE**

**Pr JAMP Chlorthalidone**

**Comprimés de chlorthalidone USP**

**12.5 mg, 25 mg et 50 mg**

**Diurétique - Antihypertenseur**

**JAMP Pharma Corporation  
1310, rue Nobel  
Boucherville, Quebec  
J4B 5H3**

**DATE DE PRÉPARATION :  
23 décembre 2021**

**Numéro de contrôle : 240726**

## **MONOGRAPHIE**

### **Pr JAMP Chlorthalidone**

Comprimés de chlorthalidone USP

12.5 mg, 25 mg et 50 mg

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Diurétique - Antihypertenseur

## **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La chlorthalidone inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure dans le tubule rénal distal, favorisant ainsi la perte d'eau. L'augmentation du volume de l'urine augmente la perte de potassium. Peu d'informations sont disponibles sur l'absorption du médicament. Sa longue demi-vie d'élimination et l'expérience clinique le placent comme un dérivé thiazidique à longue durée d'action. Cela peut ne pas être important sur le plan clinique car les effets biologiques des thiazides, notamment en tant qu'antihypertenseurs, peuvent être prolongés par rapport à leur taux d'élimination.

Les agents à action prolongée semblent provoquer une perte accrue de potassium.

Bien qu'il s'agisse d'un diurétique léger, sa combinaison avec les diurétiques de l'anse est particulièrement puissante car ces derniers présentent beaucoup plus de chlorure de sodium au niveau du tubule distal.

Les effets d'abaissement de la pression artérielle sont initialement dus à la réduction du volume, mais l'effet persistant comprend d'autres mécanismes indéterminés qui réduisent la résistance périphérique.

Un apport élevé en sel annule son effet antihypertenseur.

La majeure partie d'une dose absorbée de chlorthalidone est excrétée par les reins, avec une demi-vie d'élimination de 50 heures en moyenne. Le métabolisme et l'excrétion hépatique dans la bile constituent un mode d'élimination mineur. Dans les 120 heures, environ 70 % de la dose est excrétée dans l'urine et dans les fèces, principalement sous forme inchangée.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Pour le traitement de l'hypertension. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

La chlorthalidone est également indiquée pour le traitement d'appoint des œdèmes associés à : une maladie rénale ; une insuffisance cardiaque congestive de degré léger à modéré (classe fonctionnelle II, III), lorsque le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30 ml/min ; une ascite due à une cirrhose du foie chez les patients stables ; une œstrogénothérapie ; une corticothérapie.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Anurie, insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), insuffisance hépatique grave, hypokaliémie réfractaire ou états impliquant une perte accrue de potassium, hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique (antécédents de goutte ou de calculs d'acide urique).

La grossesse : voir PRÉCAUTIONS, Grossesse.

Hypersensibilité ou hypersensibilité présumée à la chlorthalidone et à d'autres dérivés de sulfonamide ou à leurs excipients.

## **MISES EN GARDE**

Doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une maladie rénale ou d'une altération de la fonction hépatique (voir Contre-indications et précautions). En raison de la possibilité d'une progression des lésions rénales, un dosage périodique de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique est indiqué. En cas d'élévation de l'un ou l'autre de ces paramètres, le traitement doit être interrompu. Comme les thiazidiques, la chlorthalidone peut perdre son efficacité diurétique lorsque la vitesse de filtration glomérulaire tombe en dessous de 30 ml/min, point auquel un traitement par diurétiques de l'anse peut être plus approprié.

## Électrolytes

Comme pour les diurétiques thiazidiques, la kaliurèse induite par la chlorthalidone est dépendante de la dose, et il existe une variabilité inter-individuelle de l'ampleur. Avec 25 mg/jour, la concentration sérique de potassium diminue en moyenne de 0,5 mmol/L. Si un traitement chronique est envisagé, les concentrations de potassium sérique doivent être déterminées dans un premier temps, puis 3 à 4 semaines plus tard. Si, par la suite, l'équilibre du potassium n'est pas davantage perturbé, les concentrations doivent être évaluées tous les 4 à 6 mois. Les conditions susceptibles de modifier l'équilibre du potassium (en particulier en présence d'une diurèse rapide) sont les suivantes : vomissements, diarrhée, malnutrition, modification de la fonction rénale (par exemple, néphrose), cirrhose du foie, hyperaldostérone ou utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'ACTH.

La co-administration titrée d'un sel de potassium oral (par exemple, KCl) peut être envisagée chez les patients : recevant de la digitaline ; présentant des signes de maladie coronarienne, à moins qu'ils ne reçoivent également un inhibiteur de l'ECA ; recevant de fortes doses d'un agoniste bêta-adrénergique ; dont les concentrations plasmatiques de potassium sont inférieures à 3,0 mmol/L.

Si les préparations orales à base de potassium ne sont pas tolérées, la chlorthalidone peut être associée à un diurétique d'épargne potassique (par exemple, le triamtérène).

Les patients recevant des thiazides et leurs analogues doivent être soigneusement surveillés pour détecter les signes cliniques de déséquilibre des liquides ou des électrolytes. Les signes ou symptômes d'un déséquilibre hydrique et électrolytique comprennent la sécheresse de la bouche, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, les douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, troubles gastro-intestinaux, hypotension, oligurie, tachycardie et arythmies cardiaques ou modifications correspondantes de l'ECG.

Dans tous les schémas de traitement combinés, le maintien ou la normalisation de l'équilibre en potassium doit être étroitement contrôlé. Si l'hypokaliémie s'accompagne de signes cliniques (par exemple, faiblesse musculaire, parésie et altération de l'ECG), il convient d'interrompre la chlorthalidone.

Un traitement combiné composé de chlorthalidone et d'un sel de potassium ou d'un diurétique d'épargne potassique doit être évité chez les patients recevant également des inhibiteurs de l'ECA.

Une surveillance étroite des électrolytes sériques est indiquée en particulier chez les personnes âgées, chez les patients digitalisés, chez les patients qui vomissent excessivement ou qui reçoivent des liquides parentéraux, chez les patients souffrant d'ascite due à une cirrhose du foie et chez les patients souffrant d'un œdème dû à un syndrome néphrotique. Pour cette dernière condition, la chlorthalidone ne doit être utilisée que sous contrôle étroit chez les patients normokaliémiques ne présentant aucun signe de déplétion du volume ou d'hypoalbuminémie sévère.

Les régimes alimentaires à faible teneur en sel trop stricts doivent être évités. L'hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, débilité, désorientation progressive, apathie), a été observée dans des cas isolés.

En cas d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, il faut envisager un traitement approprié. La restriction de l'eau plutôt que le remplacement effectif du sel peut être considérée comme un traitement approprié de tout déficit en chlorure, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie met la vie en danger, alors le remplacement approprié du sel est la thérapie de choix.

Les patients recevant des doses relativement élevées de thiazides ou de leurs analogues peuvent développer une hypomagnésémie accompagnée de signes et de symptômes tels que la nervosité, les spasmes musculaires et les arythmies cardiaques.

Les thiazides peuvent diminuer les niveaux d'iode lié aux protéines sans signes de troubles thyroïdiens.

Des modifications pathologiques des glandes parathyroïdes, avec hypercalcémie et hypophosphatémie, ont été observées chez quelques patients sous traitement prolongé aux thiazides. Les complications courantes de l'hyperparathyroïdie telles que la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcération peptique n'ont pas été observées. Arrêter les thiazidiques et leurs analogues avant de procéder à des tests de la fonction parathyroïdienne.

L'excrétion de calcium est réduite par les diurétiques thiazidiques.

### Effets Métaboliques

La chlorthalidone peut augmenter le taux d'acide urique sérique, mais les crises de goutte (chez les patients prédisposés) sont rarement observées lors d'un traitement chronique. Dans les cas où une élévation prolongée et importante des concentrations d'acide urique dans le sang est considérée comme potentiellement délétère, l'utilisation concomitante d'un agent uricosurique est efficace pour faire reculer l'hyperuricémie sans perte d'activité diurétique et/ou antihypertensive.

Des augmentations faibles et partiellement réversibles des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides ou de cholestérol des lipoprotéines de basse densité ont été signalées chez les patients au cours d'un traitement à long terme par des thiazides et des diurétiques de type thiazidique. La pertinence clinique de ces résultats est équivoque.

La chlorthalidone ne doit pas être utilisée comme médicament de première ligne pour un traitement à long terme chez les patients souffrant de diabète sucré manifeste ou d'hypercholestérolémie. Si la chlorthalidone doit être utilisée, les lipides sériques doivent être régulièrement contrôlés. En cas d'augmentation des taux de lipides, le retrait de la chlorthalidone doit être envisagé.

Bien que la tolérance au glucose puisse être affectée négativement, le diabète sucré se produit très rarement sous traitement.

#### Patients atteints de maladies et d'affections particulières

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, la prudence est de mise car même des modifications mineures de l'équilibre des liquides et des électrolytes ou de l'ammoniac sérique peuvent précipiter un coma hépatique.

Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être initié avec prudence chez les patients post-sympathectomie, car les effets antihypertensifs peuvent être renforcés.

Un schéma posologique prudent doit être adopté chez les patients atteints d'une grave artériosclérose coronarienne ou cérébrale.

#### Général

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA est potentialisé en présence d'agents qui augmentent l'activité de la rénine plasmatique (diurétiques). Il convient donc d'adopter une posologie prudente lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est ajouté à un diurétique.

#### Risques professionnels

Comme les étourdissements et l'altération du temps de réaction du patient sont des effets secondaires possibles de la chlorthalidone, en particulier au début du traitement, les patients doivent être avertis des risques possibles liés à la conduite de machines ou de véhicules à moteur.

## Grossesse

La chlorthalidone, comme les autres diurétiques, peut provoquer une hypoperfusion placentaire. Comme ils ne préviennent ni ne modifient l'évolution de l'EPH (œdème, protéinurie, hypertension) - gestose (prééclampsie), ces médicaments ne doivent pas être utilisés pour traiter l'hypertension chez les femmes enceintes. L'utilisation de la chlorthalidone pour d'autres indications (par exemple, les maladies cardiaques) pendant la grossesse doit être évitée, en particulier au cours du premier trimestre, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques possibles (par exemple, lorsqu'il n'existe pas de solutions de rechange plus sûres).

Comme les thiazides augmentent la concentration d'acide urique dans le sang, les niveaux doivent être pris avant et pendant la grossesse, mais leur valeur pour évaluer l'apparition de la toxémie peut encore être perdue.

La chlorthalidone traverse la barrière placentaire. Les niveaux dans le sang entier du fœtus étaient environ 15 % de ceux trouvés dans le sang maternel des mères recevant 50 mg de chlorthalidone par jour avant et après l'accouchement. La concentration dans le liquide amniotique est d'environ 4 % des niveaux dans le sang maternel.

## Allaitement

La chlorthalidone apparaît dans le lait maternel, atteignant des concentrations d'environ 4 % des niveaux sanguins maternels. Il est donc contre-indiqué chez les mères qui allaitent.

## Interactions médicamenteuses

Agents antihypertenseurs : les diurétiques potentialisent l'action des dérivés du curare et des agents antihypertenseurs (par exemple, guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, antagonistes du calcium, inhibiteurs de l'ECA).



Une hypotension posturale peut se produire et peut être potentialisée par l'alcool, les anesthésiques, les sédatifs, les barbituriques ou les narcotiques.

Digitalis: l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques peut augmenter la probabilité d'arythmies cardiaques induites par la digitaline (voir aussi Précautions).

Corticostéroïdes: les effets hypokaliémiques des diurétiques peuvent être augmentés par les corticostéroïdes, l'ACTH et l'amphotéricine.

Insuline et agents antidiabétiques oraux: il peut être nécessaire d'ajuster le dosage de l'insuline ou des antidiabétiques oraux en réponse aux changements de tolérance au glucose que la chlorthalidone peut produire (voir PRÉCAUTIONS, Effets métaboliques).

AINS: l'administration concomitante de certains AINS (par exemple, l'indométhacine) peut affaiblir l'activité diurétique et antihypertensive des thiazides, et des rapports isolés ont fait état d'une détérioration de la fonction rénale chez des patients prédisposés.

Dérivés de curare et agents bloquants ganglionnaires: les thiazides pourraient augmenter la réactivité aux dérivés du curare et aux agents bloquants ganglionnaires.

Allopurinol: la co-administration de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine: la co-administration de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

Agents antinéoplasiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate): l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et renforcer les effets myélosuppresseurs.

Anticholinergiques (ex. l'atropine, le biperiden): la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique peut être augmentée par des agents anticholinergiques, apparemment en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

Lithium: les diurétiques renforcent les effets cardiotoxiques (qui se manifestent par des modifications de l'ECG) et neurotoxiques (qui se manifestent par l'ataxie, la confusion et la désorientation mentale) du lithium et ces médicaments ne doivent pas être administrés en même temps. Dans les rares cas où ces médicaments doivent être administrés ensemble, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et symptômes de toxicité du lithium. Une surveillance étroite des électrolytes sériques et des concentrations de lithium et le maintien d'un apport adéquat en liquide, potassium et sodium sont également nécessaires.

Cholestyramine: l'absorption des diurétiques thiazidiques est diminuée par la cholestyramine, on peut donc s'attendre à une diminution de l'effet pharmacologique.

Vitamine D: l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion urinaire de calcium, et la co-administration de vitamine D peut potentialiser l'augmentation du calcium sérique.

Cyclosporine: le traitement concomitant avec des diurétiques peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type gouttes.

Sels de calcium: l'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut provoquer une hypercalcémie en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium.

Diazoxyde: les diurétiques thiazidiques peuvent renforcer l'effet hyperglycémique du diazoxyde.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les estimations de fréquence sont les suivantes : Fréquentes : >10%, Occasionnel : 1 à 10%, Rare : 0,001 à 1% et Cas isolés : <0.001%.

Électrolytes et troubles métaboliques: fréquents : principalement à des doses élevées, hypokaliémie, hyperuricémie et augmentation des lipides sanguins. Occasionnels : hyponatrémie, hypomagnésémie et hyperglycémie. Rares : hypercalcémie, glycosurie, aggravation de l'état métabolique diabétique et goutte. Cas isolés : alcalose hypochlorémique.

Dermatologie: occasionnel : urticaire et autres formes d'éruptions cutanées. Rare : photosensibilisation.

Foie: rare : cholestase intrahépatique ou jaunisse.

Cardiovasculaire: occasionnel : hypotension posturale, qui peut être aggravée par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs. Rares : arythmies cardiaques.

SNC: occasionnellement : vertiges, ralentissement de la mentation et diminution du temps de réaction (voir PRÉCAUTIONS). Rares : paresthésie, maux de tête.

Gastro-intestinal: occasionnel : perte d'appétit et troubles gastro-intestinaux mineurs. Rares : nausées et vomissements légers, douleurs gastriques, constipation et diarrhée. Cas isolés : pancréatite.

Hématologie: rares : thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose et éosinophilie, anémie aplastique.

Divers: occasionnel : l'impuissance. Rares : troubles de la vision. Cas isolés : œdème pulmonaire idiosyncrasique (troubles respiratoires). Néphrite et vascularite interstitielles allergiques.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Symptômes: les symptômes d'un surdosage de chlorthalidone peuvent comprendre des nausées, une faiblesse, des vertiges, une somnolence, une hypovolémie, une hypotension et des perturbations électrolytiques associées à des arythmies cardiaques et des spasmes musculaires.

Traitement: il n'y a pas d'antidote spécifique. Pour réduire l'absorption, il faut provoquer des vomissements ou un lavage gastrique et administrer du charbon actif. Le dextrose-saline et le chlorure de potassium peuvent être administrés par voie intraveineuse, si nécessaire, avec la prudence nécessaire.

### **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

Le traitement doit être initié avec la dose la plus faible possible, et être ensuite titré pour obtenir un bénéfice thérapeutique maximal tout en limitant les effets secondaires au minimum (par exemple, déterminer la dose d'entretien minimale efficace pour chaque patient). Il est recommandé d'administrer une dose unique par jour ou tous les deux jours le matin avec de la nourriture.

Hypertension: la dose habituelle pour un adulte est de 25 à 50 mg par jour. La dose cliniquement utile est de 12,5 à 50 mg par jour. Les doses supérieures à 50 mg par jour augmentent les complications métaboliques et sont rarement de bénéfice thérapeutique. Pour une dose donnée, le plein effet est atteint au bout de 3 à 4 semaines. Si la diminution de la pression artérielle obtenue avec des doses de 25 ou 50 mg/jour s'avère insuffisante, un traitement combiné avec d'autres médicaments antihypertenseurs d'une autre classe (tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs de l'ECA) est recommandé. En cas d'ajout d'un autre médicament hypertenseur (tel qu'un inhibiteur de l'ECA), la dose de chlorthalidone doit être réduite ou arrêtée.

Oedème d'origine spécifique (voir INDICATIONS): la dose efficace la plus faible doit être déterminée par titrage. Les doses d'entretien ne doivent pas dépasser 50 mg/jour et ne doivent être administrées que pendant des périodes limitées. La posologie doit être adaptée individuellement au tableau clinique et à la réponse du patient. Pour un traitement de longue durée, il convient d'utiliser la dose la plus faible possible, suffisante pour maintenir un effet optimal ; cela s'applique en particulier aux patients âgés.

L'effet thérapeutique de la chlorthalidone se produit même sans restriction de sel et est bien maintenu pendant l'utilisation continue.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence randomisée, croisée à double sens, à dose unique de 1 x 50 mg de <sup>Pr</sup>JAMP Chlorthalidone (Comprimés de chlorthalidone USP) à 50 mg (JAMP Pharma Corporation) et <sup>Pr</sup>CHLORTHALIDONE (Comprimés de Chlorthalidone BP) à 50 mg (AA Pharma Inc., Canada) a été menée chez 32 sujets humains, adultes, mâles et femelle, asiatiques en bonne santé et à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité des 30 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Chlorthalidone (1 x 50mg) A partir de données mesurées <b>Sans correction de teneur</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre <sup>1</sup>	TEST <sup>2</sup>	REFERENCE <sup>3</sup>	% Ratio des moyennes géométriques	90 % Intervalle de confiance
AUC <sub>0-72h</sub> <sup>4</sup> (ng.h/mL)	5879.15 6222.27 (31.74)	5812.49 6123.78 (30.99)	101.1	92.8 – 110.3
C <sub>max</sub> (ng /mL)	231.23 251.35 (38.49)	223.74 236.86 (32.76)	103.3	94.3 - 113.3
T <sub>max</sub> <sup>5</sup> (h)	3.50 (1.00 - 9.00)	2.68 (1.00 - 6.02)	NA	NA

<sup>1</sup> En raison de la longue demi-vie d'élimination de la chlorthalidone, l'AUC<sub>1</sub> et la T<sub>1/2</sub> n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

<sup>2</sup> <sup>Pr</sup>JAMP Chlorthalidone (Comprimés de chlorthalidone USP) 50 mg (JAMP Pharma Corporation, Canada)

<sup>3</sup> <sup>Pr</sup>CHLORTHALIDONE (Comprimés de chlorthalidone BP) 50 mg (AA Pharma Inc., Canada)

<sup>4</sup> N= 29 sujets

<sup>5</sup> Exprimé en médiane (étendue) seulement

## **LA DISPONIBILITÉ DES FORMES DE DOSAGE**

**Comprimés JAMP Chlorthalidone à 12.5 mg** sont des comprimés non sécables, ronds, à bords biseautés, de couleur jaune clair, portant l'inscription "C" sur un de côtés et unis de l'autre côté. Ils sont offerts en bouteille de 100 comprimés.

**Comprimés JAMP Chlorthalidone à 25 mg** sont des comprimés non sécables, ronds, à bords biseautés, de couleur jaune clair, portant l'inscription "C" sur un de côtés et "25" de l'autre côté. Ils sont offerts en bouteille de 100 comprimés.

**Comprimés JAMP Chlorthalidone à 50 mg** sont des comprimés jaunes clairs, ronds, à bords biseautés, portant l'inscription "50" à droite de la rainure et "C" de l'autre côté. Ils sont offerts en bouteille de 100 comprimés.

### Composition

En plus de la chlorthalidone, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants :  
cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, D&C Jaune n° 10 et  
jaune FD&C n° 6.

### Stabilité et recommandations d'entreposage

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