

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAA-AMILZIDE

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide

Comprimé, 5 mg/50 mg, par voie orale

USP

Diurétique-antihypertenseur

AA PHARMA INC
1165 Creditstone Road Unit #1
Vaughan Ontario
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr/

Date d'homologation initiale :
13 mars 2019

Date de révision :
15 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268237

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2023-03
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	2023-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	2023-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie	2023-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13

7.1.3	Enfants	13
7.1.4	Personnes âgées	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	14
8.5	Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit.....	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves	17
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique.....	27
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
14	ESSAIS CLINIQUES.....	31
14.2	Études de biodisponibilité comparative	31
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AA-AMILZIDE (comprimés de chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement d'entretien des patients :

- atteints de cirrhose avec ascites et œdème;
- présentant un œdème d'origine cardiaque ou une hypertension artérielle, qui sont atteints d'hypokaliémie ou chez qui le maintien des taux normaux de potassium est considéré comme important sur le plan clinique, comme c'est le cas par exemple des patients prenant de la digitaline, des patients chez qui un apport alimentaire adéquat en potassium n'est pas réalisable ou de ceux présentant une arythmie cardiaque.

Utilisation dans les cas de cirrhose avec ascites et œdème

Le chlorhydrate d'amiloride en monothérapie peut procurer une diurèse satisfaisante avec une perte moindre de potassium réduite et un risque inférieur d'alcalose métabolique. Dans les cas résistants, le chlorhydrate d'amiloride peut être utilisé avec des agents kaliurétiques-diurétiques afin de favoriser une diurèse satisfaisante, tout en maintenant un profil équilibré d'électrolytes sériques. Comme c'est le cas de tous les traitements des ascites associées à une cirrhose, les principaux objectifs sont d'obtenir une perte pondérale graduelle et d'éviter le déséquilibre électrolytique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'AA-AMILZIDE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie. (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Hyperkaliémie](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

AA-AMILZIDE (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **Hyperkaliémie** : AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) ne doit pas

être utilisé en présence de taux sériques élevés de potassium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie](#)).

- **Traitement antikaliurétique ou sels de potassium** : Les autres agents antikaliurétiques et les compléments de potassium sont contre-indiqués chez les patients traités par AA-AMILZIDE (une telle polythérapie est souvent associée à une augmentation rapide des taux plasmatiques de potassium).
- **Insuffisance rénale** : L'anurie, l'insuffisance rénale aiguë, la néphropathie rénale grave ou évolutive et la néphropathie diabétique sont des contre-indications à l'utilisation d'AA-AMILZIDE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale](#)).
- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à d'autres médicaments dérivés du sulfamide ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Hyperkaliémie** : Une hyperkaliémie, c'est-à-dire des taux sériques de potassium supérieurs à 5,5 mEq par litre, a été observée chez certains patients qui ont reçu du chlorhydrate d'amiloride seul ou avec des diurétiques. Cela a été noté particulièrement chez les patients âgés, les patients diabétiques et les patients hospitalisés présentant une cirrhose ou un œdème d'origine cardiaque, qui étaient déjà atteints d'une insuffisance rénale, qui étaient gravement malades ou qui recevaient un traitement diurétique vigoureux. Étant donné que des décès sont survenus chez ces patients, ceux-ci doivent être surveillés attentivement pour déceler tout signe d'hyperkaliémie et d'acidose sur le plan clinique, dans les analyses de laboratoire et à l'électrocardiographie (ECG). Il est important de surveiller le taux sérique de potassium, car l'hyperkaliémie n'est pas toujours associée à des anomalies à l'ECG.
- Les signes ou les symptômes d'hyperkaliémie comprennent la paresthésie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la paralysie flasque des extrémités, la bradycardie, le choc et les anomalies à l'ECG (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut établir la posologie optimale en ajustant la dose de chaque composant séparément.
- Il se peut que les doses d'entretien soient inférieures aux doses requises pour déclencher la diurèse; il faut donc essayer de réduire la dose quotidienne une fois que le poids du patient s'est stabilisé. Chez les patients atteints de cirrhose, une réduction graduelle du poids est particulièrement souhaitable pour réduire la probabilité de réactions indésirables associées

au traitement diurétique.

- 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 correspond à la posologie ainsi déterminée, son utilisation peut être plus pratique pour la prise en charge du patient. Si pendant le traitement d'entretien il devait être nécessaire de modifier la posologie, on conseille alors d'utiliser chaque médicament séparément.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- **Cirrhose avec ascites et œdème**

La dose d'entretien habituelle d'AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) est de 1 comprimé administré une fois par jour. La posologie ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour, à prendre en une seule dose ou en doses fractionnées.

- **Œdème d'origine cardiaque**

La dose d'entretien habituelle d'AA-AMILZIDE est de 1 ou de 2 comprimés administrés une fois par jour ou en doses fractionnées. La dose ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour. Le traitement peut être intermittent.

- **Hypertension**

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

- **Enfants**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. (voir [7.1.3 Enfants](#)).

- **Arrêt du traitement**

En cas de diagnostic présumé de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), il faut interrompre le traitement par AA-AMILZIDE et administrer un traitement approprié.

En cas d'hyperkaliémie chez des patients traités par AA-AMILZIDE, il faut immédiatement interrompre le traitement.

Le chlorhydrate d'amiloride doit être arrêté au moins 3 jours avant une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

En cas d'augmentation de l'azotémie et de l'oligurie pendant le traitement, il faut arrêter la prise d'AA-AMILZIDE.

Le traitement doit être arrêté si des réactions de photosensibilités se produisent pendant un traitement par des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide.

4.4 Administration

AA-AMILZIDE peut être pris avec ou sans nourriture. Si AA-AMILZIDE vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, l'informer de sauter la dose oubliée et de prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage par AA-AMILZIDE (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide) chez l'humain, ou par le chlorhydrate d'amiloride contenu dans ce médicament.

Les signes et les symptômes les plus fréquents à prévoir à la suite d'un surdosage par AA-AMILZIDE sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Il faut surveiller de près les taux sériques d'électrolytes en portant une attention particulière aux taux de potassium.

Les arythmies cardiaques peuvent être causées par des taux anormaux de potassium. Les patients sous digitaline sont particulièrement sujets aux arythmies.

Traitement

On ne dispose d'aucun renseignement précis sur le traitement du surdosage par AA-AMILZIDE, et aucun antidote précis n'est disponible. Le traitement vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. Il faut interrompre le traitement par AA-AMILZIDE et surveiller de près le patient. Parmi les mesures qu'il est suggéré de prendre, notons l'induction de vomissements ou le lavage gastrique.

On ignore si le médicament est dialysable.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé 5 mg/50 mg contient 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg d'hydrochlorothiazide.	bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune soleil à 40 %, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium

Les comprimés AA-AMILZIDE contiennent 5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 50 mg d'hydrochlorothiazide; ils sont biconvexes, de couleur pêche et en forme de diamant. Ils portent une rainure et l'inscription « APO » sur « 5/50 ». Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Cancérogénicité et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome : Dans certaines études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir [8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité, Hydrochlorothiazide](#)).

Il convient d'informer les patients sous hydrochlorothiazide du risque du CPAM. On doit leur recommander d'examiner régulièrement leur peau pour repérer toute nouvelle lésion ou tout changement touchant les lésions existantes, et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage artificiel et d'utiliser une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à la lumière UV pour réduire le plus

possible le risque de cancer de la peau.

D'autres traitements que l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagés chez les patients présentant un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex. peau pâle, antécédents familiaux ou personnels connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours) (voir [8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet d'AA-AMILZIDE sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Il faut toutefois tenir compte, lors de la conduite ou de l'utilisation de machines, que le traitement antihypertenseur peut causer des étourdissements ou de la somnolence. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Endocrinologie et métabolisme

Hyperkaliémie (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Hyperkaliémie](#)) : 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 une baisse de l'onde R et une onde S plus profonde, l'élargissement, voire la disparition, de l'onde P, un élargissement progressif du complexe QRS, un allongement de l'intervalle PR et un abaissement du segment ST.

Si le taux sérique de potassium dépasse 6,5 mEq par litre, il faut prendre des mesures actives pour le diminuer. Ces mesures comprennent l'administration de solution de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse ou de glucose par voie orale ou parentérale avec une préparation d'insuline à action rapide. Au besoin, on peut administrer une résine échangeuse de cations comme le sulfonate de polystyrène sodique, par voie orale ou par lavement. Les patients présentant une hyperkaliémie persistante peuvent avoir besoin d'une dialyse.

Déséquilibre électrolytique et augmentations des taux d'AUS : L'hyponatrémie et l'hypochlorémie peuvent survenir pendant le traitement par AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride). Une hypokaliémie peut également survenir, mais à une fréquence inférieure à celle liée aux thiazidiques en monothérapie. Tout déficit en chlorure est généralement léger et peut être corrigé par l'utilisation de chlorure d'ammonium (sauf chez les patients atteints d'une maladie hépatique) et largement empêché par un apport en sel presque normal. Des augmentations des taux d'azote uréique sanguin (AUS) ont été signalées et ont généralement été accompagnées d'une élimination importante des liquides, surtout lorsque des diurétiques en association étaient utilisés chez des patients gravement malades, comme ceux atteints d'une cirrhose avec ascites et alcalose métabolique, ou ceux présentant un œdème résistant. Par conséquent, il est important de surveiller de près les taux sériques d'électrolytes et d'AUS pendant le traitement par AA-AMILZIDE.

Diabète sucré : Chez les patients diabétiques, l'hyperkaliémie a souvent été signalée avec l'utilisation du chlorhydrate d'amiloride, notamment s'ils sont atteints d'une néphropathie

chronique ou d'une azotémie prérénale. Certains décès sont survenus chez ce dernier groupe de patients. Par conséquent, si le traitement par le chlorhydrate d'amiloride est jugé essentiel, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques ou ceux chez qui le diabète est soupçonné, et uniquement après avoir d'abord déterminé l'état de la fonction rénale.

Une surveillance étroite des taux sériques de potassium est nécessaire tout au long du traitement.

Un patient dont le diabète sucré était mal maîtrisé et qui a fait une hyperkaliémie grave pendant le traitement par le chlorhydrate d'amiloride est décédé après avoir passé deux épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse consécutives.

Chez les patients diabétiques, les besoins en insuline peuvent augmenter, diminuer ou rester inchangés à cause de l'hydrochlorothiazide contenu dans le médicament. Un diabète sucré qui était latent jusqu'ici peut devenir manifeste pendant l'administration de diurétiques thiazidiques.

Autres précautions : Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode protidique sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion du calcium et augmente celle du magnésium.

On a signalé quelques cas de changements pathologiques des glandes parathyroïdes chez quelques patients en hypercalcémie et en hypophosphatémie sous traitement prolongé par des diurétiques thiazidiques. On n'a toutefois observé aucune des complications courantes de l'hyperparathyroïdie comme la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcère gastroduodéal.

Le traitement peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Hématologie

Les patients doivent être observés régulièrement pour déceler la présence possible de réactions idiosyncrasiques ou de dyscrasies sanguines.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Effets liés à la diurèse chez les patients atteints de cirrhose : Les patients atteints de cirrhose et d'ascites ne tolèrent pas les variations aiguës de l'équilibre électrolytique et présentent souvent une hypokaliémie préexistante en raison de l'hyperaldostéronisme secondaire associé. Pendant un traitement diurétique par voie orale, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la diurèse doit être graduelle.

Une encéphalopathie hépatique, se manifestant par des tremblements, de la confusion et un

coma, a été signalée en association avec le traitement par le chlorhydrate d'amiloride.

Chez les patients atteints de cirrhose qui reçoivent du chlorhydrate d'amiloride en monothérapie, la jaunisse associée au processus pathologique sous-jacent s'est aggravée dans quelques cas, mais le lien avec le médicament est incertain.

Les patients doivent être observés régulièrement pour déceler la présence possible d'une dysfonction hépatique.

Systeme immunitaire

On a signalé une possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé avec l'utilisation des diurétiques thiazidiques.

Ophtalmologie

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire ou un glaucome aigu à angle fermé secondaire. Les symptômes, qui comprennent une diminution soudaine de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de la vision permanente.

Le premier traitement est l'arrêt du traitement par l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. On pourrait envisager un traitement médical ou chirurgical rapide si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition du glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

L'effet antihypertensif du médicament peut être accentué après une sympathectomie.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Patients présentant une insuffisance rénale autre que celles énumérées à la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et qui présentent des taux d'AUS supérieurs à 30 mg par 100 mL, des taux de créatinine sérique supérieurs à 1,5 mg par 100 mL ou des valeurs d'urée sanguine supérieures à 60 mg par 100 mL ne doivent pas recevoir le médicament sans surveillance étroite et fréquente des taux sériques d'électrolytes, de créatinine et d'AUS. La rétention du potassium associée à l'utilisation d'AA-AMILZIDE est accentuée en présence d'insuffisance rénale et peut entraîner l'apparition rapide d'une hyperkaliémie.

On a observé une prolongation de l'excrétion du chlorhydrate d'amiloride chez les patients

atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'azotémie peut être précipitée ou augmentée par l'hydrochlorothiazide. Il est donc nécessaire d'exercer une surveillance étroite auprès de ces patients.

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Des études de reproduction chez le rat n'ont démontré aucun signe d'atteinte à la fertilité (voir [16 TOXICITÉ NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

- **Risque tératogène**

Des études de tératologie portant sur le chlorhydrate d'amiloride administré à des lapins et à des souris n'ont révélé aucun signe d'effet nuisible au fœtus. À raison d'une dose d'environ au moins cinq fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain, on a observé une certaine toxicité chez des rats et des lapins adultes, ainsi qu'une diminution de la croissance et de la survie des ratons (voir [16 TOXICITÉ NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

Appareil respiratoire

Détresse respiratoire aiguë : Des cas graves de toxicité respiratoire aiguë, y compris de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Un œdème pulmonaire apparaît généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes peuvent comprendre les suivants : dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. En cas de diagnostic présumé de SDRA, il faut interrompre le traitement par AA-AMILZIDE et administrer un traitement approprié. AA-AMILZIDE ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà présenté un SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide.

Acidose métabolique ou respiratoire : Il faut instaurer un traitement antikaliurétique uniquement avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une acidose métabolique ou respiratoire, par exemple les patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire ou de diabète. Si AA-AMILZIDE est administré à ces patients, il est nécessaire de surveiller fréquemment l'équilibre acide-base. Les variations de l'équilibre acido-basique modifient le rapport de potassium extracellulaire-intracellulaire, et l'apparition d'une acidose peut être associée à des augmentations rapides des taux sériques de potassium.

Sensibilité/résistance

Des réactions d'hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques peuvent se produire chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme.

Peau

Photosensibilité : Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comme l'expérience clinique est limitée, l'utilisation d'AA-AMILZIDE n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Chez le rat, le médicament a traversé la barrière placentaire à l'état de trace.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et on les retrouve dans le sang du cordon ombilical. Par conséquent, si AA-AMILZIDE doit être employé pendant une grossesse confirmée ou soupçonnée, les avantages du médicament doivent être soupesés par rapport aux risques possibles pour le fœtus. Ces risques comprennent la jaunisse fœtale ou néonatale, la thrombocytopénie et d'autres effets secondaires survenus chez l'adulte.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le chlorhydrate d'amiloride est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Chez le rat, la sécrétion de chlorhydrate d'amiloride dans le lait a été démontrée. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel. Si l'utilisation d'AA-AMILZIDE est jugée essentielle, le patient doit cesser d'allaiter en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité du chlorhydrate d'amiloride n'a pas été établie chez les enfants; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Hyperkaliémie](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Bien qu'elle soit rare, l'hyperkaliémie symptomatique est l'effet indésirable le plus grave d'AA-AMILZIDE (chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide). Les autres changements métaboliques qui se produisent sont l'hyperkaliémie asymptomatique, l'hypokaliémie et l'hypochlorémie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les fréquences suivantes d'autres effets indésirables ont été signalées chez des patients traités par une association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez des patients traités par une association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride

	Courant Fréquence ≥ 3 %	Courant Fréquence > 1 % à < 3 %	Peu courant Fréquence ≤ 1 %
Troubles cardiaques (chez 4,3 % des patients)		Arythmie	Tachycardie Angine de poitrine
Troubles oculaires (chez 13,9 % des patients)			Troubles visuels
Troubles gastro-intestinaux (chez 7,1 % des patients)	Nausées (3,7 %)	Diarrhée Douleur gastro-intestinale Douleur abdominale	Constipation Saignements gastro-intestinaux Troubles gastro-intestinaux Modifications de l'appétit Lourdeurs gastriques Hoquet Vomissements Flatulences

	Courant Fréquence ≥ 3 %	Courant Fréquence > 1 % à < 3 %	Peu courant Fréquence ≤ 1 %
			Mauvais goût
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Faiblesse (4,0 %) (chez 13,9 % des patients)	Fatigue/épuisement (chez 2,6 % des patients)	Malaise (chez 2,6 % des patients) Douleur thoracique (chez 3,7 % des patients) Soif (chez 7,1 % des patients)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions (chez 4,3 % des patients)			Toxicité par la digitaline
Troubles du métabolisme et de la nutrition (chez 0,9 % des patients)	Anorexie (chez 7,1 % des patients)		Goutte Déshydratation
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (chez 3,7 % des patients)		Douleur aux jambes	Crampes/spasmes musculaires Douleur articulaire Dorsalgie
Troubles du système nerveux (chez 13,9 % des patients)	Céphalées (7,8 %) Étourdissements (6,1 %)		Paresthésie Engourdissement Stupeur Vertige
Troubles psychiatriques (chez 13,9 % des patients)			Insomnie Nervosité Dépression Somnolence Confusion mentale
Troubles rénaux et urinaires (chez 1,7 % des patients)			Nycturie Dysurie Incontinence
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins (chez 1,7 % des patients)			Impuissance
Troubles respiratoires, thoraciques et		Dyspnée	Congestion nasale

	Courant Fréquence ≥ 3 %	Courant Fréquence > 1 % à < 3 %	Peu courant Fréquence ≤ 1 %
médiastinaux (chez 2,6 % des patients)			
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (chez 5,2 % des patients)	Éruption cutanée (3,4 %)	Prurit	Bouffées vasomotrices
Troubles vasculaires (chez 4,3 % des patients)			Hypotension orthostatique

Les autres effets indésirables suivants ont été signalés en présence d'un des composants pris séparément :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, anémie aplastique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombocytopénie, neutropénie.

Troubles oculaires : vision trouble transitoire, xanthopsie.

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques.

Troubles gastro-intestinaux : activation d'un ulcère gastroduodéal préexistant, crampes, irritation gastrique, pancréatite, sécheresse buccale, sialoadénite.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fièvre.

Troubles hépatobiliaires : anomalie de la fonction hépatique, ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hyperuricémie.

Troubles mentaux : agitation.

Troubles rénaux et urinaires : glycosurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : détresse respiratoire, y compris une pneumonite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : photosensibilité, urticaire.

Troubles vasculaires : angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

8.5 Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Troubles oculaires

Épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (fréquence inconnue).

Cancer de la peau autre que le mélanome

Selon certaines études épidémiologiques, le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau serait plus élevé en cas d'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide. Les résultats d'une méta-analyse et d'un examen systématique menés par Santé Canada semblent indiquer, avec un important degré d'incertitude, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide sur plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %; 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %; 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Respiratoire

Très rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Digoxine** : Les déséquilibres électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut provoquer des événements arythmiques mortels. (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Digoxine](#)).
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : La rétention d'eau et de sodium liée aux AINS est antagoniste aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.

L'inhibition des prostaglandines rénales provoquée par les AINS, laquelle entraîne une diminution 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 être particulièrement à risque (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Anti-inflammatoires non stéroïdiens \[AINS\]](#)).

- **Agents antikaliurétique ou sels de potassium** : Les autres agents antikaliurétiques et les compléments de potassium sont contre-indiqués chez les patients traités par AA-AMILZIDE. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool peut modifier l'effet de ce produit. Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles dont fait l'objet le chlorhydrate d'amiloride

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	T	Lorsque le chlorhydrate d'amiloride est administré en concomitance avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le risque d'hyperkaliémie peut être accru.	Si l'utilisation concomitante de ces agents est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, il faut les utiliser avec prudence et en procédant à de fréquentes évaluations du taux sérique de potassium.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine ou tacrolimus	T	Lorsque le chlorhydrate d'amiloride est administré en concomitance avec la cyclosporine ou le tacrolimus, le risque d'hyperkaliémie peut être accru.	Si l'utilisation concomitante de ces agents est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, il faut les utiliser avec prudence et en procédant à de fréquentes évaluations du taux sérique de potassium.
Lithium	T	Généralement, le lithium ne doit pas être administré conjointement avec des diurétiques, car ces derniers réduisent la clairance rénale du lithium et augmentent beaucoup le risque de toxicité au lithium.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et hypertensifs des diurétiques. L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de diurétiques d'épargne potassique, y compris le chlorhydrate d'amiloride, peut entraîner une hyperkaliémie et une insuffisance rénale, en particulier chez les patients âgés.	Lorsque le chlorhydrate d'amiloride est utilisé en concomitance avec des AINS, la fonction rénale et les taux sériques de potassium doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec l’hydrochlorothiazide

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	É	Une potentialisation de l’hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l’alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l’instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L’amphotéricine B augmente le risque d’hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux sériques de potassium.
Antidiabétiques (comme l’insuline et les hypoglycémiant oraux)	EC	L’hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. La déplétion des taux sériques de potassium accroît l’intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise de la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L’hydrochlorothiazide peut potentialiser l’action des autres antihypertenseurs (p. ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine [IECA], les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine [ARA] et les inhibiteurs directs de la rénine).	

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépressifs.	L'état hématologique des patients qui reçoivent cette association doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires, p. ex. la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	É	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération de calcium par les os.	Surveiller les taux sériques de calcium, plus particulièrement si le patient prend de fortes doses de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise des suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller de près les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une hypokaliémie.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Digoxine	EC	Les déséquilibres électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut provoquer des événements arythmiques mortels.	La prudence est de mise lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine en concomitance. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Médicaments qui modifient la motilité intestinale, p. ex. les agents anticholinergiques (comme l'atropine) et les agents prokinétiques (comme le métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par les agents anticholinergiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les agents prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut causer une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si toutefois cela est jugé nécessaire, réduire de 50 % la dose de lithium et surveiller de près les taux de lithium.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention d'eau et de sodium liée aux AINS est antagoniste aux effets diurétiques et antihypertenseurs 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 être particulièrement à risque.	Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller de près les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence.
Relaxants musculosquelettiques de la classe des curares, p. ex. le tubocurare	É	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Il est possible que les diurétiques thiazidiques accroissent les taux sériques de topiramate.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate au besoin.

Légende : É = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique;
T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

AA-AMILZIDE (hydrochlorothiazide et chlorhydrate d'amiloride) est un diurétique-antihypertenseur combinant l'action natriurétique puissante de l'hydrochlorothiazide et la propriété d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride. Les effets diurétiques et antihypertensifs légers du chlorhydrate d'amiloride s'ajoutent aux effets natriurétiques, diurétiques et antihypertensifs du thiazide, tout en réduisant au minimum la perte du potassium, diminuant ainsi le risque de déséquilibre acido-basique. Le délai d'action diurétique d'AA-AMILZIDE est compris entre 1 et 2 heures, et son effet semble se maintenir pendant 24 heures environ.

Hydrochlorothiazide

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 de chlorure en quantités à peu près équivalentes et peut causer une perte simultanée généralement minime, de bicarbonate. La natriurèse est généralement accompagnée d'une certaine perte de potassium.

Le mécanisme de l'effet antihypertensif des thiazides pourrait être lié à l'excrétion et à la redistribution du sodium dans l'organisme. Habituellement, l'hydrochlorothiazide ne diminue pas une tension artérielle normale.

Chlorhydrate d'amiloride

Le chlorhydrate d'amiloride est un antikaliurétique possédant une légère activité natriurétique diurétique et antihypertensive. Cette activité peut s'ajouter aux effets des thiazides ou d'autres agents salidiurétiques. L'utilisation principale du chlorhydrate d'amiloride est de conserver le potassium chez certains patients recevant des diurétiques kaliurétiques. Son action n'est pas liée au taux d'excrétion de l'aldostérone. Le chlorhydrate d'amiloride n'est pas un antagoniste

de l'aldostérone. Le médicament agit directement sur la partie distale du néphron. Le chlorhydrate d'amiloride entraîne une augmentation de l'excrétion du sodium et une diminution de l'excrétion du potassium et des ions hydrogène. L'excrétion du chlorure peut rester inchangée ou augmenter lentement pendant la poursuite du traitement.

10.2 Pharmacodynamie

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide exerce des effets diurétiques et antihypertensifs. Il augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes, et entraîne une perte simultanée, généralement minime, de bicarbonate. L'excrétion d'ammoniac diminue légèrement par l'effet de l'hydrochlorothiazide, ce qui peut augmenter la concentration sanguine d'ammoniac. L'excrétion du potassium augmente légèrement. L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion du calcium et augmente celle du magnésium.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Son taux d'élimination diminue quelque peu lorsqu'il est administré avec du probénécide, sans toutefois que cela diminue la diurèse.

Chlorhydrate d'amiloride

La structure chimique du chlorhydrate d'amiloride n'est pas apparentée à celle d'autres antikaliurétiques ou diurétiques connus. Il s'agit d'un sel d'une base modérément forte ($pK_a = 8,7$).

Chez le rat et le chien, le chlorhydrate d'amiloride administré par voie orale à raison de 0,1 mg/kg ou moins augmente l'excrétion du sodium et, dans une moindre mesure, du chlorure, mais n'augmente pas l'excrétion du potassium. Un effet de rétention de potassium est observé lors d'expériences chez les animaux, notamment dans des conditions d'excrétion élevée du potassium, par exemple après l'administration de chlorure de potassium, après un prétraitement par l'acétazolamide ou des thiazides, ou chez des rats ayant subi une surrénalectomie et traités par de la désoxycorticostérone. La natriurèse est accompagnée d'une augmentation du pH urinaire, reflétant une diminution de l'excrétion des ions hydrogène. Après l'administration orale à des chiens, le chlorhydrate d'amiloride augmente le taux d'excrétion du sodium dans une moindre mesure que les agents plus puissants, mais son effet modéré sur l'excrétion du sodium est durable. La natriurèse n'augmente que modérément à mesure que la dose orale passe de 0,25 à 4,0 mg/kg; cette activité persiste au-delà de 6 heures.

Chez le rat, l'excrétion du sodium augmente lorsque le chlorhydrate d'amiloride est administré avec du chlorothiazide, de l'hydrochlorothiazide ou de l'acétazolamide. Le chlorhydrate d'amiloride exerce un effet antagoniste à l'effet kaliurétique de l'autre diurétique. Les doses orales de chlorhydrate d'amiloride (0,1 à 0,5 mg/kg) augmentent l'excrétion du sodium et diminuent celle du potassium chez les chiens qui ont reçu de l'acide éthacrynique (1,0 mg/kg)

ou de l'hydrochlorothiazide (0,5 mg/kg) par voie orale.

Le chlorhydrate d'amiloride augmente le rapport d'excrétion Na^+/K^+ chez les rats qui ont subi une surrénalectomie. Chez les rats ayant subi une surrénalectomie, traités par l'aldostérone, la désoxycorticostérone ou l'hydrocortisone, non seulement le chlorhydrate d'amiloride s'oppose à la rétention sodique causée par les stéroïdes, mais il augmente aussi le rapport d'excrétion Na^+/K^+ considérablement au-dessus de celui des rats non traités qui ont subi une surrénalectomie.

Les études par blocage de flux, menées chez le chien, indiquent que le chlorhydrate d'amiloride inhibe la sécrétion tubulaire de potassium et la réabsorption du sodium dans la partie distale du néphron. Lors d'études sur la clairance rénale, la dose de 1,0 mg/kg administrée par voie intraveineuse n'a pas eu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire, le débit plasmatique rénal effectif ou la réabsorption du glucose. On n'a pas élucidé de base enzymatique pour l'action rénale du chlorhydrate d'amiloride. Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Le chlorhydrate d'amiloride administré par voie parentérale (2,5 à 5,0 mg/kg) à des chiens anesthésiés entraîne une réduction importante de la tension artérielle ainsi que des changements de l'électrocardiogramme. Les effets qui correspondent à la libération d'histamine dans le plasma ne sont pas observés lorsque ce composé est injecté lentement ou si des doses inférieures sont administrées. Une légère augmentation de la sécrétion gastrique et de la motilité intestinale se produit après l'administration orale du médicament à raison de 0,5 à 2,0 mg/kg à des chiens. Le prétraitement par le chlorhydrate d'amiloride à 5 mg/kg/jour par voie orale, pendant plusieurs jours, ne modifie pas la réponse des chiens à l'ouabaine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Hydrochlorothiazide : L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste après 2 heures et atteint son maximum après 4 heures environ. Il dure de 6 à 12 heures.

Chlorhydrate d'amiloride : Environ 50 % d'une dose administrée par voie orale est absorbée. Habituellement, le chlorhydrate d'amiloride commence à agir dans les 2 heures suivant la prise d'une dose orale. Son effet sur l'excrétion d'électrolytes atteint un pic entre 6 et 10 heures et dure environ 24 heures.

Distribution

Chlorhydrate d'amiloride : Les taux plasmatiques maximaux sont atteints entre 3 et 4 heures; sa demi-vie plasmatique varie entre 6 et 9 heures.

Métabolisme

Chlorhydrate d'amiloride : Le chlorhydrate d'amiloride n'est pas métabolisé par le foie.

Élimination

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins.

Chlorhydrate d'amiloride : Environ 50 % d'une dose de 20 mg de chlorhydrate d'amiloride sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine, et 40 % sont excrétés dans les selles dans les 72 heures. Lors d'études cliniques, le chlorhydrate d'amiloride a peu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amiloride et de l'hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Sexe** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Femmes enceintes et femmes qui allaitent** : L'utilisation du chlorhydrate d'amiloride et de l'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- **Polymorphisme génétique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Origine ethnique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Insuffisance hépatique** : Les patients atteints de cirrhose et d'ascites doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Une surveillance étroite est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui utilisent le chlorhydrate d'amiloride et l'hydrochlorothiazide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- **Obésité** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

AA-AMILZIDE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

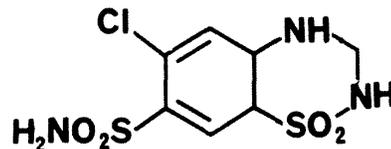
Hydrochlorothiazide :

Nom propre : Hydrochlorothiazide

Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ et 297,72 g/mol.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'hydrochlorothiazide est une substance blanche ou blanchâtre, peu soluble dans l'eau, mais qui se dissout facilement dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

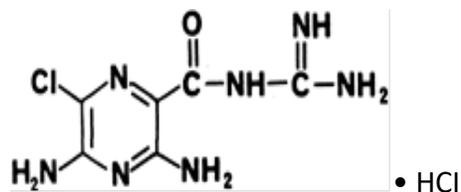
Chlorhydrate d'amiloride :

Nom propre : Chlorhydrate d'amiloride

Nom chimique : Chlorhydrate de 3,5-diamino-N-(aminoiminométhyl)-6-chloropyrazinocarboxamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_8ClN_7O$.HCl et 266,1 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'amiloride est une substance cristalline de couleur jaune à verdâtre-jaune, inodore ou presque, soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption d'une dose orale unique de 5 mg d'amiloride et de 50 mg d'hydrochlorothiazide sous la forme d'AA-AMILZIDE 5-50 mg et de MODURET 5-50 mg ont été mesurés et comparés. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

Amiloride HCl	MODURET (É-T*)	AA-AMILZIDE (É-T)
ASC ₀₋₂₄ (ng-h/mL)	62,5 (21,0)	66,8 (18,4)
C _{max} (ng/mL)	6,0 (2,2)	6,7 (2,4)
T _{max} (h)	3,8 (0,6)	3,3 (0,8)
t _{1/2} (h)	8,2 (2,5)	9,6 (3,8)
Hydrochlorothiazide		
ASC ₀₋₂₄ (ng-h/mL)	1603 (414)	1654 (426)
C _{max} (ng/mL)	235 (73)	242 (60)
T _{max} (h)	2,3 (1,0)	2,4 (0,8)
t _{1/2} (h)	9,1 (3,3)	10,0 (5,6)
* É-T = écart-type		

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Orale LD₅₀ (mg/kg)			
ESPÈCE	CHLORHYDRATE D'AMILORIDE	HYDROCHLOROTHIAZIDE	DL₅₀ orale (mg/kg) CHLORHYDRATE D'AMILORIDE/HYDROCHLOROTHIAZIDE À 5/50
SOURIS	56	> 10 000	189
RAT	36-85	> 10 000	422 (FEMELLES) 377 (MÂLES)

Des études sur la toxicité aiguë d'associations fixes administrées par voie orale, menées chez des souris et des rats, ont démontré que la toxicité était principalement due à l'amiloride contenu dans l'association.

Toxicité subaiguë et chronique :

Chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide

Des études de 12 et 25 semaines sur l'administration par voie orale de l'association à des rats ont indiqué la toxicité à prévoir relativement à chaque ingrédient (perte de liquide aux doses élevées, et hyperplasie de la zone glomérulée surrénale). Aucun signe d'interaction médicamenteuse n'a été observé. Dans l'étude de 12 semaines, la dose élevée (10 mg/kg de chlorhydrate d'amiloride avec 500 mg/kg d'hydrochlorothiazide) n'a pas été bien tolérée; 11 animaux sur 30 sont morts.

La toxicité était liée aux effets sur les électrolytes sériques.

Chez le chien, les effets observés incluaient la sécheresse nasale et gingivale, la diurèse, la natriurie, la chlorurie, l'antikaliurie et l'hyperplasie de la zone glomérulée surrénale.

Des modifications électrocardiographiques évoquant une rétention du potassium ont été observées aux doses élevées. La dose de 5/50 mg/kg a entraîné des morts liées à un déséquilibre électrolytique. La dose de 2,5/25 mg/kg, augmentée à 4,0/40 mg/kg/jour, a été tolérée pendant six mois.

Chlorhydrate d'amiloride

AUX DOSES PLUS ÉLEVÉES, UNE HYPERKALIÉMIE MODÉRÉE À ÉLEVÉE EST APPARUE CHEZ TOUTES LES ESPÈCES. LES TAUX SÉRIQUES DE SODIUM ET DE CHLORURE ONT DIMINUÉ.

Les rats ont reçu de l'amiloride par voie orale à des doses quotidiennes de 2,5, 5 et 10-15 mg/kg/jour jusqu'à 18 mois. Les doses de 10-15 mg/kg/jour ont augmenté la fréquence d'animaux morts, probablement à cause d'un déséquilibre électrolytique grave.

Lors d'une étude de 6 semaines, on a observé des ulcérations GI chez un chien sur les quatre qui avaient reçu 2,5 mg/kg, et chez 2 chiens sur les 4 qui avaient reçu 10 mg/kg.

Les rats ont reçu du chlorhydrate d'amiloride par voie orale à raison de 0, 2,5, 5,0 et 10-15 mg/kg jusqu'à 80 semaines. L'inhibition du gain pondéral a été constatée chez les rats mâles. Les changements causés par le médicament incluaient des altérations des taux d'électrolytes urinaires et sériques (ce qui a causé de graves symptômes dans le groupe qui a reçu la dose élevée), une hyperplasie réversible de la zone glomérulée à toutes les doses, et une dilatation des tubules rénaux à 10 mg/kg/jour.

Les chiens qui ont reçu des doses de 0, 2, 4 et 8 mg/kg/jour (base) par voie orale, pendant un an, ont affiché des modifications du poids corporel, de la consommation d'eau et des électrolytes sériques. La fréquence des résultats positifs de la recherche de sang occulte dans les selles était légèrement plus élevée chez les animaux traités, mais aucun signe d'ulcération gastro-intestinale n'a été observé. On a constaté une hyperplasie, dépendante de la dose, de la zone glomérulée de la surrénale chez tous les chiens traités.

Les singes ont reçu de l'amiloride par voie orale à raison de doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, 5 jours/semaine, pendant 49 semaines. L'excitabilité et l'irritabilité, le déséquilibre électrolytique et l'augmentation du poids de la surrénale ont été observés à la dose de 12 mg/kg/jour. On a signalé une augmentation de l'excrétion urinaire de l'aldostérone chez les animaux qui ont reçu la dose élevée.

Cancérogénicité :

Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer si l'hydrochlorothiazide a un effet cancérogène chez l'animal.

Chlorhydrate d'amiloride

Aucun effet tumorigène n'a été observé lorsque le chlorhydrate d'amiloride a été administré pendant 92 semaines à des souris, à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour et pendant 104 semaines à des rats à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg/jour.

Génotoxicité :

Hydrochlorothiazide

Le potentiel mutagène du médicament a été évalué dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Cependant, toutes les études *in vivo* ont obtenu des résultats négatifs.

L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement oral. On a donc conclu que même s'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Des associations de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide ont été administrées par voie orale à des souris gravides à des doses de 1/5, 5/25 et 5/50 mg/kg/jour (12,5 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain) et à des lapines gravides à des doses de 1,0/2,5, 1/5 et 4/20 mg/kg/jour (10/20 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain). Dans une deuxième étude menée chez des lapines gravides, l'association de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide a été administrée à des doses de 0,5/5, 1/10 et 2/20 mg/kg/jour (5 fois la dose quotidienne maximale prévue chez l'humain). Chez ces espèces, on n'a observé aucun effet tératogène embryotoxique, fœtotoxique ou maternotoxique attribuable au traitement.

On n'a noté aucun effet sur l'efficacité reproductive ou la fertilité de rats albinos ayant reçu 2, 4 ou 8 mg/kg/jour d'amiloride (base) par voie orale. Le taux de croissance et la consommation alimentaire ont diminué à la dose la plus élevée. Les doses de 4 et 8 mg/kg/jour ont été administrées sans produire d'effet vers la fin de la gestation et pendant la croissance. La dose élevée a eu un effet nuisible sur la survie et la croissance de la portée.

Toxicologie particulière :

Études spéciales concernant la zone

glomérulée surrénale, l'hyperplasie et le diabète : Le chlorhydrate d'amiloride a entraîné une hyperplasie, dépendante de la dose, de la zone glomérulée du cortex surrénal chez le rat et le chien; chez les singes, il n'a pas causé d'hyperplasie de la surrénale, mais le poids de leur surrénal a augmenté. Chez le rat, le caractère réversible de l'hyperplasie a été démontré une fois que le médicament a été administré pendant 58 semaines et que les animaux ont été mis en observation pendant 22 semaines supplémentaires. Il a été démontré que l'hyperplasie disparaissait 19 à 30 jours après l'arrêt du traitement, et les surrénales devenaient normales dans les 30 à 58 jours suivants. L'hyperplasie peut être réduite si on substitue du soluté physiologique à l'eau potable. Lors d'une étude sur la tératogénicité menée chez la souris, l'hyperplasie de la zone glomérulée surrénale s'est produite chez les mères, mais non chez les souriceaux. On pense que l'hyperplasie est causée par la modification des électrolytes sériques ou l'inhibition de l'activité de l'aldostérone.

On n'a pas observé d'effet sur le métabolisme des glucides lorsque la toxicité du chlorhydrate d'amiloride a été étudiée chez des rats diabétiques obèses Zucker et chez des rats normaux et minces. Le chlorhydrate d'amiloride n'a pas eu d'effet indésirable sur la tolérance au glucose lors d'expériences sur l'administration aiguë à des rats ou d'une étude de toxicité chronique menée chez des chiens.

Association amiloride et hydrochlorothiazide

Les rats ont reçu 5/100, 10/500 mg/kg d'amiloride et hydrochlorothiazide pendant

5 jours/semaine, durant 25 semaines. Le taux de mortalité était élevé chez les animaux qui avaient reçu la dose élevée. Les chiens ont reçu 1/5, 4/40 mg/kg d'amiloride et hydrochlorothiazide pendant 5 à 7 jours/semaine, durant 25 semaines, et 5/50 mg/kg pendant 7 jours/semaine, durant 13 semaines. Aux doses plus élevées, les effets toxiques observés chez les rats et les chiens étaient l'hyperplasie de la zone glomérulée surrénale, le déséquilibre électrolytique, l'augmentation de l'AUS, les perturbations à l'ECG et des modifications focales de l'adiposité tubulaire du rein.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Moduret Comprimés, 50 mg. Monographie de produit, Merck Sharp & Dohme Canada Ltd. (11 JUIN 1982)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAA-AMILZIDE

Comprimés de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AA-AMILZIDE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **AA-AMILZIDE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

AA-AMILZIDE peut entraîner des taux élevés de potassium si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, êtes atteint de diabète, d'insuffisance cardiaque, de problèmes aux reins, êtes très malade ou prenez des médicaments plus susceptibles de présenter une hyperkaliémie. Votre professionnel de la santé doit effectuer des analyses de sang pour surveiller le taux de potassium. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous avez des symptômes tels que des battements irréguliers, des nausées ou des vomissements, des douleurs musculaires, des engourdissements ou des picotements aux mains, aux pieds ou au visage, ou une sensation de faiblesse ou de lourdeur au bras ou au visage.

Pour quoi AA-AMILZIDE est-il utilisé?

AA-AMILZIDE est utilisé chez les patients adultes pour traiter :

- la cicatrisation du foie (cirrhose hépatique) accompagnée de liquide dans l'abdomen et l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds (œdème).
- l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par des problèmes cardiaques.
- la tension artérielle élevée (hypertension) chez les patients qui présentent de faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou qui ont besoin de maintenir des taux normaux de potassium.

Comment AA-AMILZIDE agit-il?

AA-AMILZIDE contient une association de deux médicaments, l'hydrochlorothiazide et le chlorhydrate d'amiloride :

- le chlorhydrate d'amiloride aide l'organisme à perdre l'excès de sel, en maintenant une quantité normale de potassium (un électrolyte) dans le sang.
- l'hydrochlorothiazide est un diurétique ou une « pilule qui élimine l'eau » qui augmente la miction. Il agit sur les reins, faisant en sorte qu'ils éliminent dans l'urine l'eau et le sel dont le corps n'a pas besoin. Il aide également à réduire la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, il contribue à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre AA-AMILZIDE régulièrement, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre AA-AMILZIDE sans en parler à votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients d'AA-AMILZIDE?

Ingrédients médicinal : chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune soleil à 40 %, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

AA-AMILZIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé ; 5 mg / 50 mg

N'utilisez pas AA-AMILZIDE si :

- vous êtes allergique à l'hydrochlorothiazide ou au chlorhydrate d'amiloride, ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'AA-AMILZIDE.
- vous êtes allergique aux médicaments dérivés du sulfamide (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 avez des taux élevés de potassium dans votre sang.
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale, d'une maladie rénale grave ou qui s'aggrave, ou de problèmes aux reins à cause du diabète (néphropathie diabétique).
- vous prenez des suppléments quelconques de potassium.
- vous prenez d'autres diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium).
- vous êtes atteint d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - une intolérance au galactose
 - un déficit en lactase de Lapp
 - une mauvaise absorption du glucose ou du galactose

Car le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux d'AA-AMILZIDE.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre AA-AMILZIDE. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes allergique à la pénicilline.
- vous êtes atteint d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- vous êtes atteint d'hyperglycémie ou de diabète (AA-AMILZIDE peut avoir des effets sur la glycémie et accélérer l'apparition du diabète).
- vous êtes atteint d'une maladie affectant les poumons et le cœur (maladie cardiopulmonaire).
- vous avez subi une sympathectomie (chirurgie visant à ôter une partie des nerfs de la moelle épinière).
- vous êtes atteint de lupus.
- vous avez des taux élevés d'acide urique dans le sang ou êtes atteint de goutte (AA-AMILZIDE peut entraîner un risque plus élevé de crises de goutte).
- vous avez un ulcère à l'estomac (gastroduodéal).
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements graves, une diarrhée grave ou une transpiration excessive.
- vous avez 65 ans ou plus
- vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau de couleur pâle, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez

des médicaments pour supprimer vos réactions immunitaires.

- vous avez déjà souffert de problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou un liquide dans les poumons) après l'utilisation d'un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide.
- vous avez des problèmes touchant la glande thyroïde ou les glandes parathyroïdes.

Autres mises en garde à connaître :

Risque de cancer de la peau :

- AA-AMILZIDE contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter votre risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez AA-AMILZIDE depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.
- Pendant que vous prenez AA-AMILZIDE :
 - Vérifiez régulièrement que votre peau ne présente pas de nouvelles lésions. Examinez les zones les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
 - Vous pourriez devenir plus sensible au soleil pendant le traitement par AA-AMILZIDE. Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (avec un facteur de protection solaire [FPS] de

30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.

- Pendant votre traitement par AA-AMILZIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière UV, ou en cas d'apparition d'une lésion cutanée inattendue (comme une masse, une bosse, une plaie ou une plaque).

Problèmes oculaires soudains :

- AA-AMILZIDE contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut causer de graves problèmes oculaires. Ces problèmes oculaires sont apparentés et peuvent se produire de quelques heures à quelques semaines après le début du traitement par AA-AMILZIDE.
- Ces problèmes oculaires comprennent les suivants :
 - **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut entraîner des changements de vision.
 - **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, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.

- Si votre vision change, cessez de prendre AA-AMILZIDE et obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui demandent une certaine vigilance, attendez de savoir comment vous réagissez à AA-AMILZIDE. Des étourdissements, une sensation de « tête légère » ou un évanouissement peuvent survenir.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë : L'hydrochlorothiazide contenu dans AA-AMILZIDE peut causer une toxicité respiratoire soudaine, appelée syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

- Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut entraîner un œdème pulmonaire, une accumulation de liquide dans les poumons, dans les minutes ou les heures qui suivent la prise du médicament.
- Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'apparition soudaine d'une difficulté à respirer ou d'une respiration difficile, de la fièvre et une tension artérielle basse (p. ex. étourdissements ou sensation de « tête légère »). Cessez de prendre AA-AMILZIDE et obtenez immédiatement une aide médicale.

Grossesse : On ignore si AA-AMILZIDE peut être nocif pour le bébé à naître. AA-AMILZIDE n'est pas recommandé durant la grossesse, sauf si votre professionnel de la santé décide que les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour votre bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez AA-AMILZIDE,

parlez immédiatement à votre professionnel de la santé.

Allaitement : AA-AMILZIDE est excrété dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par AA-AMILZIDE. Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître d'autres façons de nourrir votre bébé durant cette période.

Analyses de sang et surveillance : Pendant votre traitement par AA-AMILZIDE, votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- votre fonction rénale
- votre tension artérielle
- la quantité d'électrolytes dans votre sang (comme le potassium, le sodium et le calcium)
- votre fonction hépatique

Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses et interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les agents ci-dessous peuvent interagir avec AA-AMILZIDE :

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), utilisée pour traiter le syndrome de West.
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) ou les narcotiques (puissants médicaments antidouleur); Ils peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements lorsque vous vous levez après avoir été allongé ou assis.
- L'amphotéricine B, utilisée pour traiter les infections fongiques.
- Des anticancéreux, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), notamment le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Des antidiabétiques, y compris 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.

Interactions médicamenteuses graves

Voici les médicaments qui peuvent interagir avec AA-AMILZIDE :

- La digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour calmer la douleur et l'enflure. Par exemple, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Les médicaments d'épargne du potassium (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium).
- Les suppléments de potassium.

- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Les médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire, y compris la cyclosporine et le tacrolimus.
- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Les médicaments utilisés pour traiter la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide.
- Le lithium utilisé pour traiter les maladies bipolaires.
- D'autres médicaments qui diminuent la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Lorsqu'ils sont pris en association avec AA-AMILZIDE, ils peuvent diminuer la tension artérielle de façon excessive.
- Les relaxants musculosquelettiques utilisés pour soulager les spasmes musculaires comme le tubocurare.

Comment prendre AA-AMILZIDE :

- AA-AMILZIDE n'est pas indiqué pour le traitement initial. Votre état doit d'abord être stabilisé au moyen des composants individuels d'AA-AMILZIDE (p. ex. chlorhydrate d'amiloride et hydrochlorothiazide).
- Prenez AA-AMILZIDE exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé. Il est

recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

- AA-AMILZIDE peut être pris avec ou sans nourriture. Si AA-AMILZIDE vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Posologie habituelle :

Pour l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds chez les patients présentant une cicatrisation du foie (cirrhose hépatique) accompagnée de liquide dans l'abdomen :

Un comprimé, une fois par jour. La dose maximale est de quatre comprimés par jour.

Pour l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par des problèmes au cœur : Un ou deux comprimés, une fois par jour ou en doses fractionnées. La dose maximale est de quatre comprimés par jour.

Pour la tension artérielle élevée (hypertension) : Un ou deux comprimés, une fois par jour ou en doses fractionnées. La dose maximale est de quatre comprimés par jour.

Surdose :

Les signes d'une surdose peuvent comprendre les suivants :

- déshydratation
- faibles taux d'électrolytes dans le sang, ce qui peut entraîner une sensation de faiblesse, des étourdissements, de la confusion, de la fatigue, des crampes ou des vomissements

- battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers

- diminution de la libido
- saignements sous la peau (ecchymoses), éruption cutanée,

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-AMILZIDE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

- congestion nasale
- fièvre.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose pendant la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AA-AMILZIDE?

Les effets secondaires possibles d'AA-AMILZIDE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- crampes, spasmes ou douleurs musculaires, faiblesse, agitation
- étourdissements, picotements dans les doigts, maux de tête, confusion, difficulté à dormir, nervosité, somnolence, fatigue, épuisement
- constipation, diarrhée, nausée, vomissements, diminution de l'appétit, malaise d'estomac, augmentation du volume des glandes salivaires (glandes qui produisent la salive) dans votre bouche, douleurs à l'estomac, hoquet, soif, flatulence, mauvais goût dans la bouche, sécheresse de la bouche

Effets secondaires graves et mesurés		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	D
COURANT		
Poussée d'urticaire : taches rouges sur la peau qui brûlent, démangent ou picotent	√	
PEU COURANT		
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		
Angine de poitrine (pas assez d'oxygène vers le muscle cardiaque) : inconfort dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine		
Déshydratation (sécheresse buccale, soif excessive) : soif, céphalée, perte d'appétit, sensation de fatigue et de faiblesse, sécrétion sudorale réduite, diminution de la tension artérielle et de la production	√	

Effets secondaires graves et mesurés		Effets secondaires graves et mesurés		
Symptôme / effet	Consultez votre médecin	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de santé	
	Seulement si l'effet est grave		Seulement si l'effet est grave	D
d'urine, urine jaune foncé		évanouissement, sensation de « tête légère », vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, sentiment de dévalorisation, culpabilité, regrets, impuissance ou désespoir, retrait des situations sociales ou familiales, ainsi que des rassemblements et des activités avec des amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver.		Impuissance : incapacité à avoir ou à maintenir une érection		
		Atteinte rénale : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention		
		liquidiennne), perte d'appétit, résultats anormaux à certaines analyses sanguines, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		
Dysurie : difficulté à uriner ou douleur lors des mictions	√	Malaise : sensation d'inconfort	√	
Saignements gastro-intestinaux (GI) (saignements n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, entre la bouche et l'anus) : présence de sang dans le vomi, selles noires goudronneuses, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, tension artérielle basse, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements		Confusion mentale : problèmes liés à la mémoire à court terme, difficulté à accomplir des tâches, durée d'attention courte, difficulté à suivre une conversation	√	
		Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements cardiaques accélérés		
Goutte : crises de douleur sévères et soudaines, enflure, rougeur et sensibilité dans une ou plusieurs articulations, le plus souvent au gros orteil	√			
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements,	√	Vertiges (sensation de tête qui tourne, étourdissements)		

Effets secondaires graves et		Effets secondaires graves et mesurés		
Symptôme / effet	Consultez votre	Symptôme / effet	Consultez votre profes	
	Seulement si l'effet est grave		Seulement si l'effet est grave	D
RARE		essoufflement au repos ou pendant l'activité physique, respiration rapide, respiration sifflante ou toux		
Déséquilibre électrolytique : Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques sautés ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement Hyperkaliémie (taux élevés de potassium dans le sang) : sensation de battements cardiaques sautés ou palpitations, essoufflements, douleurs thoraciques, nausées, vomissements, engourdissements ou picotements aux mains, aux pieds ou aux lèvres, sensation de faiblesse ou de lourdeur au bras ou aux jambes Hypochlorémie (faible taux de chlorure dans le sang) : sécheresse buccale, soif, nausées, vomissements, faiblesse, somnolence, agitation, convulsions, confusion, céphalée, douleurs ou crampes musculaires, étourdissements, sensation de « tête légère » ou évanouissement		FRÉQUENCE INCONNUE		
		Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons, mal de gorge		
		Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		
		Affections hématologiques et du système lymphatique : bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude en cas de blessure, fatigue et faiblesse, infections, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes d'allure grippale		
		Problèmes oculaires : Épanchement choroïdien : taches aveugles, douleur oculaire, vision trouble Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble soudaine Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur des yeux, douleur aux yeux		
		Glycosurie (sucre dans l'urine)		
TRÈS RARE		Encéphalopathie hépatique (trouble du système nerveux) :		
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : grave difficulté à respirer, y compris		tendance à oublier, confusion, irritabilité; dormir pendant la journée et être réveillé la nuit, ✓		

Effets secondaires graves et		Effets secondaires graves et mesurés		
Symptôme / effet	Consultez votre	Symptôme / effet	Consultez votre profes	
	Seulement si l'effet est grave		Seulement si l'effet est grave	D.
tremblements		pancréas) : douleur dans le haut		
Hyperglycémie : (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue	√	de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		
Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang; goutte) : douleur articulaire grave, raideur, rougeur et enflure		Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : peau rouge qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil	√	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		Pneumonie (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire/		
Angéite nécrosante (inflammation des vaisseaux sanguins) : fièvre, douleur à l'estomac, engourdissements et picotements aux mains et aux pieds, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, changements de la fréquence des mictions		Ulcère à l'estomac : brûlures d'estomac, douleur à l'estomac persistante, perte d'appétit et perte de poids		
Cancer de la peau autre que le mélanome : masse ou plaque de couleur anormale sur la peau, qui reste présente et évolue lentement pendant plusieurs semaines. Les masses cancéreuses sont rouges/roses et fermes, et se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.		
Pancréatite (inflammation du			√	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires liés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) afin d'obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>) ou en téléphonant au 1-877-998-9997

Le présent dépliant a été préparé par AA-AMILZIDE Inc. 155 Lakeshore Road, unité no 1, Vaughan (Ontario), L4K 4N7.

Dernière Révision : 15 mars 2023

Entreposage :

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

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur AA-AMILZIDE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en