



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

amiloride, hydrochlorothiazide (chlorhydrate d')

MODURETIC, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 314 924 0 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	C03EA01 (associations diurétique thiazidique et épargneur de potassium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« · Œdèmes d'origine cardiaque. · Hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. · Ascite et œdèmes des cirrhotiques.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 05/04/1989 Rectificatif : 24/01/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C03 Diurétiques C03E Diurétiques et médicaments épargneurs du potassium en association C03EA Diurétiques « low-ceiling » et médicaments épargneurs potassiques C03EA01 hydrochlorothiazide et médicaments épargneurs potassiques

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/09/2012, la Commission a considéré que le SMR de MODURETIC restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Œdèmes d'origine cardiaque.
- Hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Ascite et œdèmes des cirrhotiques.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (deux addenda du dernier PSUR couvrant la période du 25 avril 2012 au 25 avril 2015).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe). Elles concernent notamment le libellé des mises en garde liées aux excipients et des interactions liées au chlorhydrate d'amiloride.
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – Printemps 2018), MODURETIC a fait l'objet d'environ 180 000 prescriptions.

Cette spécialité est majoritairement prescrite dans l'hypertension essentielle (plus de 80% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,2}

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle, les œdèmes d'origine cardiaque, l'ascite et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/12/2102, la place de MODURETIC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Œdèmes d'origine cardiaque

- L'insuffisance cardiaque à l'origine des œdèmes est une pathologie grave qui peut engager le pronostic vital.
- MODURETIC entre dans le cadre du traitement symptomatique des œdèmes d'origine cardiaque.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses

¹ HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Fiche Mémo. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf.

² Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J.2016.37:2129-2200.

► MODURETIC représente un traitement de deuxième intention pour les œdèmes d'origine cardiaque.

5.1.2 Hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- MODURETIC entre dans le cadre du traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- MODURETIC est un médicament de deuxième intention.

5.1.3 Ascite et œdèmes des cirrhotiques

- L'ascite et les œdèmes des cirrhotiques sont des pathologies graves qui peuvent engager le pronostic vital.
- MODURETIC entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'ascite et des œdèmes des cirrhotiques.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- MODURETIC est un traitement de deuxième intention dans l'ascite et les œdèmes des cirrhotiques

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MODURETIC reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chlorhydrate dihydrate d'amiloride 5,680 mg Quantité correspondant à chlorhydrate d'amiloride anhydre .. 5,000 mg Hydrochlorothiazide 50,000 mg Pour un comprimé sécable.	Chlorhydrate dihydrate d'amiloride 5,680 mg Quantité correspondant à chlorhydrate d'amiloride anhydre .. 5,000 mg Hydrochlorothiazide 50,000 mg Pour un comprimé sécable. Excipients à effet notoire : lactose et laque aluminique jaune orangé S (E110). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.3 Contre-indication	4.3 Contre-indications
Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants : Hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé (supérieure à 5,5 mmol/litre). Encéphalopathie hépatique. Insuffisance rénale aiguë ou chronique. Hypersensibilité à l'amiloride, à l'hydrochlorothiazide ou aux sulfamides. Association au potassium (sels), aux diurétiques hyperkaliémians sauf s'il existe une hypokaliémie (voir rubrique 4.5). Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement (voir rubrique 4.6), en association avec le lithium, les IEC, les inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie), la ciclosporine, le tacrolimus, certains médicaments donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).	Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants : Hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé (supérieure à 5,5 mmol/litre). Encéphalopathie hépatique. Insuffisance rénale aiguë ou chronique. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux sulfamides à l'amiloride, à l'hydrochlorothiazide ou aux sulfamides. Association au potassium (sels), aux diurétiques hyperkaliémians sauf s'il existe une hypokaliémie (voir rubrique 4.5). Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement (voir rubrique 4.6), en association avec le lithium, les IEC, les inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie), la ciclosporine, le tacrolimus, certains les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Mises en garde spéciales</u> Hyperkaliémie Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémians, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (voir également rubrique 4.5). Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles. Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont : diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ; association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémians et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: sels de potassium, diurétiques hyperkaliémians, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. . événements intercurrents, en particulier: déshydratation, décompensation cardiaque	<u>Mises en garde spéciales</u> Hyperkaliémie Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémians, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (voir également rubrique 4.5). Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles. Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont : - diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ; - association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémians et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémians, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. - événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple: ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus). Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale: .avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après, .de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement. Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de la survenue d'un événement intercurrent. En cas d'atteinte hépatique les diurétiques thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le diurétique doit immédiatement être interrompu. Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.	aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple: ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus). Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale : -avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après, -de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement. Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de la survenue d'un événement intercurrent. En cas d'atteinte hépatique les diurétiques thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le diurétique doit immédiatement être interrompu. Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels. <u>Liées aux excipients</u> Ce médicament contient du En raison de la présence de lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
Précautions d'emploi · Equilibre hydroélectrolytique o Natrémie Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubrique 4.8). O Calcémie Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. O Glycémie Il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie. O Acide urique Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crises de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée: la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique. O Fonction rénale et diurétiques Les diurétiques thiazidiques en particulier ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale	congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou et du galactose ou de déficit en lactase (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. Précautions d'emploi <u>Equilibre hydroélectrolytique</u> - Natrémie Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubrique 4.8). - Calcémie Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. - Glycémie Il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie. - Acide urique Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crises de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique. - Fonction rénale et diurétiques Les diurétiques thiazidiques en particulier ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 200 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la fonction rénale évaluée par la clairance calculée de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft, par exemple: $\text{Clcr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}$ avec l'âge exprimé en années, le poids en kg la créatininémie en micromol/l. Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85. L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante. · Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique: les effets indésirables sont plus fréquents chez les cirrhotiques ascitiques, car ces malades supportent mal les modifications de l'équilibre électrolytique et ont déjà souvent une hypokaliémie par hyperaldostérisme secondaire. On a signalé occasionnellement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, chez des malades traités par le chlorhydrate d'amiloride seul ou par l'hydrochlorothiazide. Chez les cirrhotiques, sous chlorhydrate d'amiloride seul, un ictère associé à l'affection hépatique sous jacente s'est aggravé dans quelques cas, mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine. · Acidose respiratoire ou métabolique: la thérapeutique antikalidiurétique ne doit être instituée qu'avec précaution chez des sujets atteints d'affection cardio-respiratoire grave ou de diabète	à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 200 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la fonction rénale évaluée par la clairance calculée de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft, par exemple: $\text{Clcr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}$ avec l'âge exprimé en années, le poids en kg la créatininémie en micromol/l. Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85. L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante. Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique: les effets indésirables sont plus fréquents chez les cirrhotiques ascitiques, car ces malades supportent mal les modifications de l'équilibre électrolytique et ont déjà souvent une hypokaliémie par hyperaldostérisme secondaire. On a signalé occasionnellement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, chez des malades traités par le chlorhydrate d'amiloride seul ou par l'hydrochlorothiazide. Chez les cirrhotiques, sous chlorhydrate d'amiloride seul, un ictère associé à l'affection hépatique sous jacente s'est aggravé dans quelques cas, mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine. Acidose respiratoire ou métabolique: la thérapeutique antikalidiurétique ne doit être instituée qu'avec précaution chez des sujets atteints d'affection cardio-respiratoire grave ou de diabète décompensé menacés d'acidose respiratoire ou métabolique.

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
décompensé menacés d'acidose respiratoire ou métabolique. Une rupture de l'équilibre acido-basique perturbe le rapport potassium extra cellulaire/potassium intracellulaire et l'apparition d'une acidose peut s'accompagner d'une augmentation rapide de la kaliémie. · Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été observée au cours d'un traitement par thiazidique. · L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. · Ce médicament contient du lactose monohydraté et de la laque aluminique de jaune orangé S (E 110).	Une rupture de l'équilibre acido-basique perturbe le rapport potassium extra cellulaire/potassium intracellulaire et l'apparition d'une acidose peut s'accompagner d'une augmentation rapide de la kaliémie. · Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été observée au cours d'un traitement par thiazidique. · L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. – Ce médicament contient du lactose monohydraté et de la laque aluminique de jaune orangé S (E 110).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Liées à l'hydrochlorothiazide Associations déconseillées + Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine) : Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi	<u>LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE</u> Associations déconseillées + Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine) : Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ou par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
+ Autres hypokaliémiants Amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants + Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène): L'association rationnelle utile pour certains patients n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement. + Digitaliques L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, éventuellement, ECG. + Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes: antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol: Torsade de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique). Associations à prendre en compte	Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : • soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; • soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie. Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC. + Autres hypokaliémiants Amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants. + Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène) : l'association rationnelle utile pour certains patients n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement. + Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, éventuellement, ECG. + Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, brétylium, sotalol :torsade de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique). <u>Associations à prendre en compte</u> + Calcium (sels de)

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
+ Calcium (sels de) Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. + Ciclosporine Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Liées au chlorhydrate d'amiloride Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau. Associations contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) + Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canréonate de potassium, triamtérène) Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants). + Potassium (sels de) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).	Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. + Ciclosporine Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. <u>LIEES AU CHLORHYDRATE D'AMILORIDE</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre chapeau. <u>Associations contre-indiquées</u> (sauf s'il existe une hypokaliémie) + Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canréonate de potassium, triamtérène) Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants). + Potassium (sels de) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants). <u>Associations déconseillées</u> + Ciclosporine, tacrolimus

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
Associations déconseillées + Ciclosporine, tacrolimus Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) Sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). + Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Diurétiques hypokaliémiants L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'E.C.G. et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement. + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses) Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse) : Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite). Liées à l'association Associations déconseillées	Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) Sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale. + Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Diurétiques hypokaliémiants L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'E.C.G. et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement. + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses) Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse) : Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite). <u>LIEES A L'ASSOCIATION</u> <u>Associations déconseillées</u> + Lithium

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
+ Lithium Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Anti-inflammatoires non stéroïdiens Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Acide acétylsalicylique Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Metformine Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme. + Produits de contraste iodés En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé. + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II: Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou	Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Acide acétylsalicylique Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Metformine Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme. + Produits de contraste iodés En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé. + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II: Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par IEC en cas de déplétion sodée pré-

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par IEC en cas de déplétion sodée pré-existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale). Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut: - soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire. - soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC, et suivre une progression lente. Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC. + Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. Associations à prendre en compte + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif). + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Alpha-bloquants à visée urologique: alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Antihypertenseurs alpha-bloquants Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Amifostine Majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables. + Autres hyperkaliémiants Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale). Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut: soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire. soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC, et suivre une progression lente. Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC. + Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. Associations à prendre en compte + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif). + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Alpha-bloquants à visée urologique: alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Antihypertenseurs alpha-bloquants Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Amifostine Majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables. + Autres hyperkaliémiants Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, G grossesse et allaitement
Grossesse	Grossesse

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal avec l'une ou l'autre substance. En clinique, il n'existe pas de données avec l'amiloride; l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. De rares cas de thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'hydrochlorothiazide. En conséquence, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse, et ne doit être réservé qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique. En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec le risque d'hypotrophie fœtale. Allaitement Ce médicament est déconseillé en période d'allaitement en raison : · d'une diminution voire d'une suppression de la sécrétion lactée; · d'effets indésirables, notamment biologique (kaliémie); · de l'appartenance de l'hydrochlorothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse (en cas de déficit en G6PD) et d'allergie.	Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal avec l'une ou l'autre substance. En clinique, il n'existe pas de données avec l'amiloride; l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. De rares cas de thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'hydrochlorothiazide. En conséquence, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse, et ne doit être réservé qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique. En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec le risque d'hypotrophie fœtale. <u>Allaitement</u> Ce médicament est déconseillé en période d'allaitement en raison : - d'une diminution voire d'une suppression de la sécrétion lactée; - d'effets indésirables, notamment biologique (kaliémie); - de l'appartenance de l'hydrochlorothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse (en cas de déficit en G6PD) et d'allergie.
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride Cette association est en règle générale bien tolérée et des effets indésirables significatifs n'ont pas souvent été rapportés. Le risque d'hyperkaliémie ($K^+ > 5,5$ mEq/l) sous cette association est d'environ 1,2% chez les patients sans insuffisance rénale ou diabète sucré. Des effets secondaires mineurs attribués au chlorhydrate d'amiloride ont été assez souvent rapportés (≈ 20 %) mais la relation de cause à effet	<u>Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride</u> Cette association est en règle générale bien tolérée et des effets indésirables significatifs n'ont pas souvent été rapportés. Le risque d'hyperkaliémie ($K^+ > 5,5$ mEq/l) sous cette association est d'environ 1,2% chez les patients sans insuffisance rénale ou diabète sucré. Des effets secondaires mineurs attribués au chlorhydrate d'amiloride ont été assez souvent rapportés (≈ 20 %) mais la relation de cause à effet

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
avec le médicament est restée incertaine. Nausées, anorexie, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, et rashes cutanés peu graves ont été notifiés et sont probablement dus à l'amiloride. Les autres effets secondaires rapportés sous cette association sont en règle générale ceux rencontrés lors des augmentations de diurèse, ou des traitements thiazidiques ou ceux relatifs à la maladie sous-jacente ayant justifié le traitement. Les essais cliniques ne montrent pas que l'association amiloride/hydrochlorothiazide augmente le risque d'effets indésirables par rapport à chaque composant donné isolément. Sous cette association ont été rapportés: · céphalées, faiblesse musculaire, fatigue, asthénie, malaises, douleurs thoraciques et lombaires ; · arythmie, tachycardie, hypotension orthostatique, angor, signes d'intoxication digitalique; · anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro- intestinales, troubles de l'appétit, ballonnement abdominal, soif, hoquet; · élévation de la kaliémie (> 5,5 mmol/l), goutte, déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie justifiant la réduction de posologie ou l'arrêt du traitement; · rash, prurit, bouffées vasomotrices; · douleurs des jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires; · étourdissements, vertiges, paresthésies, léthargie ; · insomnie, nervosité, confusion mentale, dépression, somnolence; · dyspnée ; · troubles visuels transitoires, congestion nasale, dysgueusie; · impuissance, dysurie, nycturie, incontinence. D'autres effets indésirables ont été rapportés avec chacun des composants de l'association. Avec le chlorhydrate d'amiloride: · anomalies de la fonction hépatique, · activation d'ulcère gastroduodéal probablement pré-existant, · sécheresse de la bouche, · anémie aplasique, neutropénie, · un bloc auriculo-ventriculaire complet est apparu	avec le médicament est restée incertaine. Nausées, anorexie, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, et rashes cutanés peu graves ont été notifiés et sont probablement dus à l'amiloride. Les autres effets secondaires rapportés sous cette association sont en règle générale ceux rencontrés lors des augmentations de diurèse, ou des traitements thiazidiques ou ceux relatifs à la maladie sous-jacente ayant justifié le traitement. Les essais cliniques ne montrent pas que l'association amiloride/hydrochlorothiazide augmente le risque d'effets indésirables par rapport à chaque composant donné isolément. Sous cette association ont été rapportés: · choc anaphylactique, céphalées, faiblesse musculaire, fatigue, asthénie, malaises, douleurs thoraciques et lombaires, · arythmie, tachycardie, hypotension orthostatique, angor, signes d'intoxication digitalique, · anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro- intestinales, troubles de l'appétit, ballonnement abdominal, soif, hoquet, · élévation de la kaliémie (> 5,5 mmol/l), goutte, déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie justifiant la réduction de posologie ou l'arrêt du traitement, · rash, prurit, bouffées vasomotrices, · douleurs des jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires, · étourdissements, vertiges, paresthésies, léthargie, · insomnie, nervosité, confusion mentale, dépression, somnolence, · dyspnée, · troubles visuels transitoires, congestion nasale, dysgueusie, · impuissance, dysurie, nycturie, incontinence. D'autres effets indésirables ont été rapportés avec chacun des composants de l'association. <u>Avec le chlorhydrate d'amiloride :</u> · anomalies de la fonction hépatique, · activation d'ulcère gastroduodéal probablement préexistant, · sécheresse de la bouche,

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
chez un patient déjà atteint d'un bloc incomplet. Avec l'hydrochlorothiazide: · choc anaphylactique, fièvre, · angéite nécrosante, · hépatite cholestatique, pancréatite. En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (voir rubrique 4.4 et 4.3). · glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie, · peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4), hypersialorrhée, urticaire, · syndrome des jambes sans repos, · détresse respiratoire, pneumonie, · vision trouble transitoire, xanthopsie, · agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie. Que les effets secondaires soient modérés ou graves, il faut réduire la posologie de l'association ou interrompre le traitement.	· anémie aplasique, neutropénie, · un bloc auriculo-ventriculaire complet est apparu chez un patient déjà atteint d'un bloc incomplet. Avec l'hydrochlorothiazide : · choc anaphylactique, fièvre, · angéite nécrosante, · hépatite cholestatique, pancréatite. En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Mises en garde et contre-indications voir rubrique 4.4 et 4.3). · glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie, · peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4), hypersialorrhée, urticaire, · syndrome des jambes sans repos, · détresse respiratoire, pneumonie, · vision trouble transitoire, xanthopsie, · agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie. Que les effets secondaires soient modérés ou graves, il faut réduire la posologie de l'association ou interrompre le traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
DIURETIQUE ET EPARGNEUR POTASSIQUE EN ASSOCIATION / HYDRO-CHLOROTHIAZIDE ET EPARGNEUR POTASSIQUE, (C03EA01: système cardiovasculaire). Cette association comporte deux diurétiques, l'hydrochlorothiazide et l'amiloride. - <u>Hydrochlorothiazide</u> Salidiurétique qui agit principalement au niveau du	Classe pharmacothérapeutique : DIURETIQUE ET EPARGNEUR POTASSIQUE EN ASSOCIATION / HYDRO-CHLOROTHIAZIDE ET EPARGNEUR POTASSIQUE, code ATC (C03EA01: système cardiovasculaire). Cette association comporte deux diurétiques, l'hydrochlorothiazide et l'amiloride. - <u>Hydrochlorothiazide</u> Salidiurétique qui agit principalement au niveau du

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion du sodium, du potassium et du chlore dans des limites approximativement équivalentes et entraîne en même temps une perte de bicarbonate généralement minime. L'hydrochlorothiazide ne modifie pas la pression artérielle normale. - <u>Chlorhydrate d'amiloride</u> Le chlorhydrate d'amiloride intervient au niveau des échanges sodium/potassium dans le tubule contourné distal du néphron avec augmentation de l'excrétion ionique du sodium et diminution de l'excrétion des ions potassium et hydrogène, en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui est évocateur d'une action directe sur le tubule. Il a été démontré que, grâce au chlorhydrate d'amiloride, MODURETIC 5 mg/50 mg entraîne une moindre excrétion de magnésium que les diurétiques thiazidiques ou de l'anse utilisés seuls.	segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion du sodium, du potassium et du chlore dans des limites approximativement équivalentes et entraîne en même temps une perte de bicarbonate généralement minime. L'hydrochlorothiazide ne modifie pas la pression artérielle normale. - <u>Chlorhydrate d'amiloride</u> Le chlorhydrate d'amiloride intervient au niveau des échanges sodium/potassium dans le tubule contourné distal du néphron avec augmentation de l'excrétion ionique du sodium et diminution de l'excrétion des ions potassium et hydrogène, en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui est évocateur d'une action directe sur le tubule. Il a été démontré que, grâce au chlorhydrate d'amiloride, MODURETIC 5 mg/50 mg entraîne une moindre excrétion de magnésium que les diurétiques thiazidiques ou de l'anse utilisés seuls.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
L'action de MODURETIC 5 mg/50 mg commence habituellement 2 à 4 heures après son administration. Ses effets diurétiques et natriurétiques atteignent leur maximum vers la 4^{ème} heure et son activité peut être décelée pendant environ 24 heures. Néanmoins l'effet diurétique efficace du médicament ne persiste que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride se manifeste 2 heures après son administration et atteint son maximum entre la 6^{ème} et la 10^{ème} heure suivant une prise orale. L'action efficace du médicament persiste pendant au moins 12 heures tandis qu'une activité antikaliurétique peut être décelée pendant 24 heures. Chez la femme enceinte, l'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire, on le retrouve aussi dans le lait maternel.	L'action de MODURETIC 5 mg/50 mg commence habituellement 2 à 4 heures après son administration. Ses effets diurétiques et natriurétiques atteignent leur maximum vers la 4^{ème} heure et son activité peut être décelée pendant environ 24 heures. Néanmoins l'effet diurétique efficace du médicament ne persiste que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride se manifeste 2 heures après son administration et atteint son maximum entre la 6^{ème} et la 10^{ème} heure suivant une prise orale. L'action efficace du médicament persiste pendant au moins 12 heures tandis qu'une activité antikaliurétique peut être décelée pendant 24 heures. Chez la femme enceinte, l'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire, on le retrouve aussi dans le lait maternel.

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Incompatibilités	6.1 Incompatibilités Liste des excipients
Sans objet	Lactose, hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, laque d'aluminium de jaune orangé S (E110), gomme guar, stéarate de magnésium.
6.2 Durée de conservation	6.2 Durée de conservation Incompatibilités
36 mois	Sans objet.
6.3 Précautions particulières de conservation	6.3 Précautions particulières de conservation Durée de conservation
	36 mois.
6.4 Nature et contenant du récipient	6.4 Nature et contenant du récipient Précautions particulières de conservation
30 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).	Pas de précautions particulières de conservation.
6.5 Mode d'emploi, instruction concernant la manipulation	6.5 Mode d'emploi, instruction concernant la manipulation Nature et contenu de l'emballage extérieur
	30 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
	6.6 Précautions particulières d'élimination
	Pas d'exigences particulières.
7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE	7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
314 924-0: 30 comprimés sous plaquettes	MSD FRANCE

MODURETIC, comprimés pelliculés - ANCIEN RCP du 25/05/2009	MODURETIC, comprimés sécables - RCP ACTUEK
thermoformées (PVC-Aluminium). 371 767-8: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).	34, avenue Leonard de Vinci 92400 COURBEVOIE
8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
Liste I	34009 314 924 0 5 314-924-0: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). 34009 371 767 8 1 371-767-8: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
MERCK SHARP DOHME CHIBRET 3 avenue Hoche 75114 PARIS Cedex 08	[à compléter par le titulaire]