ANSM - Mis à jour le : 14/01/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESIDREX 25 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hydrochlorothiazide ..... 25 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 50 mg de lactose et 49 mg d'amidon de blé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Comme avec tous les autres diurétiques, le traitement doit être initié avec la plus petite dose possible. Cette dose doit être établie en fonction de la réponse individuelle du patient afin d'obtenir le bénéfice thérapeutique maximal tout en minimisant la survenue d'effets indésirables. La dose quotidienne d'ESIDREX peut être administrée en une ou deux prises, avec ou sans nourriture.

Œdèmes

La posologie initiale est de 50 à 100 mg/jour, éventuellement 200 mg/jour. La plus petite dose efficace doit être identifiée par titration et doit être administrée seulement sur des périodes limitées.

La posologie d’entretien est de 25 à 50 mg/jour ou 1 jour sur 2.

Hypertension artérielle

Les doses préconisées actuellement dans l’hypertension artérielle sont de 12,5 ou de 25 mg/jour.

Pour une posologie donnée, l’effet maximum est atteint en 3 à 4 semaines. Si la tension artérielle n’est pas suffisamment abaissée avec une dose de 25 mg /jour, un traitement combiné avec un autre médicament antihypertenseur est recommandé. La déplétion sodée et/ou volémique doit être corrigée avant d’utiliser ESIDREX en association avec un IEC, un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine. Dans le cas contraire, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

ESIDREX est contre-indiqué chez les sujets présentant une anurie et chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

ESIDREX doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Mode d’administration

Ce médicament est à prendre par voie orale.

Avalez le(s) comprimé(s) sécable(s) avec un verre d’eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- hypersensibilité connue à l’hydrochlorothiazide ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- anurie,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique et en cas d'hypokaliémie.

L'hydrochlorothiazide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides notamment antibactériens reste théorique et non validée en clinique.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques, comme d'autres diurétiques peuvent induire un déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique ou un syndrome hépato-rénal quand ils sont utilisés pour traiter les ascites cirrhotiques. L'hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence particulièrement chez les sujets présentant des atteintes hépatiques sévères.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, ESIDREX doit être retiré et un
traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

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 réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Equilibre hydro-électrolytique

Natrémie

La natrémie doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hyponatrémie ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Chez les sujets présentant une baisse importante de la natrémie et/ou une déplétion volémique importante, tel qu'observé chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître dans de rares cas après l'initiation du traitement par l'hydrochlorothiazide.

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, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Chez les patients ayant une ascite liée à une cirrhose hépatique, et chez les patients ayant un œdème lié à un syndrome néphrotique une surveillance particulière doit être effectuée.

Des cas isolés d'hyponatrémie accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) ont été observés. Les diurétiques thiazidiques ne doivent être utilisés qu'après la normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique existantes. Dans le cas contraire, le traitement sera instauré sous surveillance médicale étroite.

Kaliémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant d'une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple dans les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques).

Le risque de survenue d'une hypokaliémie (3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

La normalisation d'une hypokaliémie et de toute hypomagnésémie l'accompagnant est recommandée avant d'initier un traitement avec des diurétiques thiazidiques.

Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Par la suite, un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé. L'équilibre électrolytique, particulièrement celui du potassium, doit être contrôlé chez tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques.

En cas de traitement chronique, la kaliémie doit être contrôlée à l'initiation du traitement. Un contrôle à 3-4 semaines pourrait être envisagé en fonction des facteurs de risque. Ensuite un contrôle régulier doit être recommandé notamment chez les patients à risque.

Acide urique

ESIDREX, comme d'autres diurétiques, peut entrainer une augmentation des concentrations plasmatiques d'acide urique, du fait de la diminution de son élimination urinaire et par conséquent favoriser l'apparition d'une hyperuricémie ou aggraver une hyperuricémie préexistante pouvant déclencher des crises de goutte chez les patients prédisposés.

La posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Effets métaboliques

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. ESIDREX doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. ESIDREX doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie et lipidémie

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Fonction rénale et diurétique

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie). Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft, par exemple :

Cl_{cr} = (140 - âge) x poids/0,814 x 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 peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Autres

Associations anti-hypertensives

Il est conseillé de réduire la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

L'effet anti-hypertenseur des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des inhibiteurs de la rénine est potentialisé par des traitements qui augmentent l'activité rénine plasmatique (diurétiques).

La prudence est recommandée lorsqu'un IEC, un antagoniste de l'angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine est administré conjointement à ESIDREX, et plus particulièrement chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique importante.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

Autre

Lupus érythémateux : des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiaziques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Les réactions d'hypersensibilité à l'hydrocholorothiazide sont plus fréquentes chez les patients allergiques et asthmatiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'ESIDREX avec les médicaments suivants peut entraîner des interactions.

+ Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliéme est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

+ Médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale 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

+ 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 aigüe 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.

+ 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Résines chélatrices

La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie, et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

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 de l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter 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 ou d'antagoniste de l'angiotensine II,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'IEC ou par l'antagoniste de l'angiotensine II

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, amisulpride, arsénieux, arténimol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, levofloxacine levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquine, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte

+ Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Anti-hypertenseurs alphabloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques, de la lévodopa, du baclofène, de l'amifostine .

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Calcium

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse sont limitées spécialement pendant le premier trimestre. Les études chez les animaux sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres éléctrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypo perfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation d'ESIDREX pendant l'allaitement n'est pas recommandé. Si ESIDREX est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet d'ESIDREX sur la fertilité chez l'homme.

Dans les études réalisées chez l'animal, l'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la fertilité ni sur la conception (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables (Tableau 1) sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, 1/100) ; rare (> 1/10000, 1/1000) ; très rare (1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponible).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie parfois avec purpura
Très rare	Insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose

Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, hyperlipidémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie, aggravation du diabète métabolique
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalées, vertiges, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Epanchement choroïdien, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, perte d'appétit, nausées et vomissements
Rare	Inconfort abdominal, constipation
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions cutanées
Rare	Réaction de photosensibilité
Très rare	Réaction de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
Fréquence indéterminée	Trouble de la fonction rénale
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, fièvre
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non mélanome* (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

** D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).*

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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Le traitement consiste à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique, la correction de l'hyponatrémie doit être progressive. Une surveillance cardiovasculaire doit être mise en œuvre selon l'état clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DIURETIQUE DU SEGMENT CORTICAL DE DILUTION
Code ATC : C03AA03.

Mécanisme d'action

L'hydrochlorothiazide, la substance active d'ESIDREX est un diurétique benzothiazidique.

Les diurétiques thiazidiques agissent principalement au niveau du tubule distal du rein (partie initiale du tube contourné) en inhibant la réabsorption du chlorure de sodium (par blocage du co-transporteur NaCl).

L'augmentation de libération de Na^+ et d'eau dans le tube collecteur cortical et/ou l'augmentation du débit entrainent une augmentation de sécrétion et d'excrétion de K^+ et H^+. L'inhibition de la réabsorption de NaCl entraine également une stimulation indirecte de la réabsorption du Ca^{2+}.

Les effets diurétiques et natriurétiques apparaissent dans les 1 à 2 heures suivant l'administration orale d'hydrochlorothiazide.

Cette activité est maximale au bout de 4 à 6 heures et pourrait persister pendant 10 à 12 heures.

La diurèse induite par les diurétiques thiazidiques entraine d'abord une baisse du volume plasmatique, du débit cardiaque, et de la pression artérielle systémique. Le système rénine-

angiotensine-aldostérone peut être activé. Lors d'une administration continue, l'effet hypotenseur est maintenu, probablement en raison de la baisse de résistance vasculaire périphérique ; le débit cardiaque revient à des valeurs enregistrées avant traitement, le volume plasmatique reste parfois réduit et l'activité de la rénine plasmatique peut être augmentée.

Hypertension

Lors de l'administration chronique, l'effet anti-hypertenseur d'ESIDREX est dose dépendant chez la plupart des patients, pour des doses allant de 12,5 mg/jour jusqu'à 50-75 mg/jour.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant un diabète insipide néphrogénique, l'hydrochlorothiazide diminue le volume urinaire et augmente l'osmolalité urinaire.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée.

Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ?50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE.

Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70%.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, l'absorption d'hydrochlorothiazide est diminuée.

L'administration en continu ne modifie pas le métabolisme de l'hydrochlorothiazide. Après 3 mois de traitement par une dose journalière de 50 mg d'hydrochlorothiazide, l'absorption, l'élimination ou l'excrétion sont similaires à celles observées lors des traitements de courte durée.

Distribution

L'hydrochlorothiazide s'accumule dans les érythrocytes, atteignant sa concentration maximale 4 heures après l'administration par voie orale. Après 10 heures, la concentration dans les

érythrocytes est approximativement 3 fois supérieure à celle du plasma. Une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 40-70% a été rapportée, et un volume apparent de distribution estimé à 4-8 L/Kg.

La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma principalement sous forme inchangée avec une demi-vie d'environ 6 à 15 h dans la phase terminale d'élimination. En 72 h, 60 à 80 % d'une dose orale unique est excrétée dans les urines, 95% sous forme inchangée, et 4% sous forme d'hydrolysat 2-amino-4-chloro-m-benzenedisulfonamide (ABCS). Jusqu'à 24% de la dose orale est retrouvé dans les fèces et une quantité négligeable est excrétée dans la bile.

Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le potentiel mutagène a été évalué au cours de différents tests réalisés in vivo et in vitro. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus in vitro, tous les tests effectués in vivo étaient négatifs.

L'hydrochlorothiazide ne présente pas d'activité cancérogène chez le rat. Chez la souris, des tumeurs hépatocellulaires ont été observées chez les mâles ayant reçu de fortes doses avec une incidence n'excédant pas celle habituellement observée chez les animaux contrôles.

L'hydrochlorothizide n'est pas tératogène et n'a pas d'effets sur la fertilité et la conception. Aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence chez 3 espèces animales ayant reçu des doses au moins 10 fois supérieures aux doses recommandées chez l'homme, de l'ordre d'1 mg/kg. Chez le rat, un ralentissement de la prise de poids des nouveau-nés allaités a été attribué à l'importance de la dose (15 fois la dose humaine) et à l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide, avec des conséquences sur la production de lait (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de blé, silice colloïdale purifiée, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
90 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 BOULEVARD BATAILLE DE STALINGRAD
69100 VILLEURBANNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 3400930373576 : 20 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 3400937196543 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 3400937196604 : 90 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II