

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODUCREN, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate de timolol..... 10 mg

Chlorhydrate d'amiloride..... 2,5 mg

Hydrochlorothiazide..... 25 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par bêta-bloquant ou par diurétique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour en une prise matinale.

En cas de contrôle tensionnel insuffisant, une réévaluation du traitement sera faite.

Enfant

La tolérance du chlorhydrate d'amiloride n'ayant pas été étudiée chez l'enfant, MODUCREN n'est pas recommandé en pédiatrie.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

· Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées au timolol

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- asthme ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives,
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,

- angor de Prinzmetal,
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (< 45-50 contractions par minute),
- maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension,
- hypersensibilité au timolol ou aux excipients,
- association à la floctafénine, au sultopride (voir rubrique 4.5).

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- hypersensibilité aux sulfamides,
- insuffisance rénale modérée à sévère,
- encéphalopathie hépatique,
- hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé, supérieur à 5,5 mmol par litre,
- association à d'autres diurétiques hyperkaliémants, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Liées au timolol

Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêta-bloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Liées à l'hydrochlorothiazide

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).

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu 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 généralement dans un délai de quelques heures à quelques semaines après l'initiation du traitement. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. 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.

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, MODUCREN 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.

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride

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 hyperkaliémisants, 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 hyperkaliémisants 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 hyperkaliémisants, 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 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 et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques.

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.

Précautions d'emploi

Liées au timolo!

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement, le médicament sera administré sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé

Le traitement sera débuté par une posologie faible. Une surveillance étroite sera effectuée pendant toute la durée du traitement.

Insuffisance rénale et hépatique (à l'exception de l'insuffisance rénale modérée ou sévère).

Elles peuvent nécessiter une surveillance attentive des patients (voir rubrique 4.3).

Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'auto-surveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

· Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

· Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :

- chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants,
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- la majoration du risque anaphylactique liée à la prise des bêta-bloquants devra être prise en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont capables de masquer certains signes, en particulier les signes cardiovasculaires.

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride

Equilibre hydroélectrolytique :

· 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 rubriques 4.8 et 4.9).

· 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

L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

· Acide urique

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, 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 à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 $\mu\text{mol/l}$ pour un adulte ou clairance de la créatinine au-dessus de 30 ml/min).

Fonction rénale

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$*Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$$

Avec

- l'âge exprimé en années,
- le poids en kg,
- la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets 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 hyperaldostéronisme 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.

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

Liées au timolol

Associations contre-indiquées

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes

Associations déconseillées

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par des bêta-stimulants).

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem, vérapamil)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Antiarythmiques (propafénone et médicaments de classe IA : quinidine, hydroquinidine, disopyramide)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (réduction des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Clonidine, bêta-bloquants non cardio-sélectifs

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement.

Précaution d'emploi : éviter l'arrêt brutal du traitement. Surveillance clinique.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.

+ Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol et le nadolol)

Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne, avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne).

Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, ECG et éventuellement, des taux plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.

+ Produits de contraste iodés

En cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêtabloquants des réactions cardiovasculaires de compensation.

Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.

+ Tacrine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Surveillance clinique régulière.

Associations à prendre en compte

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Antagonistes du calcium : dihydropyridines (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants).

La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Méfloquine

Risque de bradycardie (effets bradycardisants additifs).

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. 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 œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, 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.

Associations déconseillées

+ 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.

+ Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe (astémizole, bépripil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine) (pour le sultopride, voir "Associations contre-indiquées liées au timolol")

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 pointe en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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 thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu ECG.

+ Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène)

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.

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

+ 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 torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Calciums (sels de)

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

+ Ciclosporine, tacrolimus

Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).

Liées à l'association

Associations contre-indiquées

+ 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).

+ Sels de potassium

Hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie et la bradycardie sont des facteurs favorisants).

Associations déconseillées

(sauf s'il existe une hypokaliémie).

+ 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 hyperkaliémants).

+ Ciclosporine

Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, même en l'absence de déplétion hydrosodée, avec hyperkaliémie potentiellement létale (addition des effets hyperkaliémants).

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie)

Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II

1- Risque lié à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée pré-existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

2- Risque lié à l'amiloride

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < à 75 mg en équivalent captopril ou < à 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril.

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 une fois par mois ensuite).

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.

+ 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.

+ Acétylsalicylique (acide)

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.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Corticoïdes

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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lié au timolol

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec les bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né et la mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence est le plus souvent sans conséquence clinique, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ([voir rubrique 4.9](#)), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP); par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées.

Lié à l'amiloride

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'amiloride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Lié à l'hydrochlorothiazide

En règle générale, l'administration de diurétiques thiazidiques et apparentés doit-être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des œdèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Par ailleurs dans de rares cas, un ictère fœtal ou néonatal et des thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportés.

MODUCREN est déconseillé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par MODUCREN.

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

L'utilisation de ce médicament peut entraîner chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines des risques de somnolence.

4.8. Effets indésirables

Liés au timolol

Les effets secondaires les plus fréquents sont généralement bénins : troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées), asthénie, insomnies, cauchemars, voire dépression, syndrome de Raynaud, froideur ou paresthésies des extrémités.

Rarement : impuissance.

Possibilité de :

- bradycardie sévère, le cas échéant, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension, aggravation d'angor,
- insuffisance cardiaque,
- crise d'asthme,
- hypoglycémie (voir rubrique 4.4).
- aggravation d'une claudication intermittente existante.

Ont été signalés avec une faible fréquence :

- manifestations cutanées incluant urticaire, angioœdème (œdème de Quincke), éruption psoriasiforme (voir rubrique 4.4).

Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et d'amiloride

- céphalées, faiblesse musculaire, 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 mEq/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 :

- Avec le chlorhydrate d'amiloride :

o anomalies de la fonction hépatique,

o activation d'ulcère gastroduodénal probablement pré-existant,

o anorexie, nausées, vomissements, douleurs ou ballonnement abdominaux, constipation et diarrhée,

o sécheresse de la bouche et soif, paresthésies, vertiges, faiblesse générale, fatigabilité, crampes musculaires et hypotension orthostatique,

o risque d'hyperkaliémie, d'encéphalopathie ([voir rubrique 4.4](#)), d'hyponatrémie, anémie aplasique, neutropénie,

o rash, prurit,

o céphalées, douleurs thoraciques,

o troubles psychiques tels que confusion, somnolence, troubles visuels transitoires,

o toux, dyspnée.

· Avec l'hydrochlorothiazide :

o nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une diminution de posologie,

o possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, syndrome de Lyell (exceptionnel),

o choc anaphylactique, fièvre,

o angéite nécrosante,

o hépatite cholestatique, pancréatite :

En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique ([voir rubriques 4.4](#) et [4.3](#)),

o glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypercalcémie exceptionnelle,

o peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés ([voir rubrique 4.4](#)), hypersialhorée, urticaire,

o syndrome des jambes sans repos,

o détresse respiratoire, pneumonie,

o vision trouble transitoire, xanthopsie,

o agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombocytopénies,

o déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque,

o hyponatrémie avec hypovolémie, à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique, voire d'un syndrome confusionnel. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles,

o augmentation des lipides plasmatiques à forte dose,

o tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes),

o fréquence « indéterminée » : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde), affections oculaires (épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé),

o fréquence « très rare » : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables

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 (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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Lié au chlorhydrate d'amiloride

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme. On ne sait pas si le médicament est dialysable. Les signes et les symptômes les plus probables en cas de surdosage sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique.

MODUCREN doit être arrêté et le malade surveillé attentivement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique.

En cas d'hyperkaliémie, des mesures efficaces doivent être prises afin de la diminuer.

Lié à l'hydrochlorothiazide

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, état confusionnel, polyurie ou oligurie, allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

Lié au timolol

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus,
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure,
- puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg, ou soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,

· isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANTS, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURETIQUES, code ATC : C07DA06.

Médicament antihypertenseur qui associe les principes actifs de l'hydrochlorothiazide (diurétique augmentant l'excrétion du chlore et du sodium), du chlorhydrate d'amiloride (diurétique épargneur du potassium et du magnésium) et du maléate de timolol (bêta-bloquant dénué d'effet anesthésique local et n'ayant pas d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Les activités antihypertensives de ces molécules s'additionnent.

Aux doses étudiées, le pouvoir hypotenseur de MODUCREN s'est révélé supérieur à celui du maléate de timolol seul ainsi qu'à celui d'une association de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide.

L'excrétion de magnésium due à l'association amiloride - hydrochlorothiazide s'est révélée inférieure à celle qui est observée avec les thiazidiques ou les diurétiques de l'anse lorsqu'ils sont utilisés seuls.

L'action de l'hydrochlorothiazide commence en général à se manifester 2 heures après la prise. Son activité diurétique et natriurétique atteint son maximum vers la 4^{ème} heure. Toutefois, l'activité diurétique de ce médicament ne se maintient à un niveau efficace que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride commence à se manifester 2 heures après la prise et atteint son maximum entre la 6^{ème} et la 10^{ème} heure après l'administration orale.

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 $\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé (60 à 80%). La demi-vie d'élimination est de 1,7 heure environ au cours des dix premières heures, ensuite de 5,6 à 14,8 heures. Son élimination se fait essentiellement par voie rénale (70% dans les 48 heures), sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire, il passe dans le lait maternel.

Timolol

Le maléate de timolol est rapidement absorbé après administration orale : son taux plasmatique devient mesurable en moins d'une demi-heure et le reste pendant 12 heures; le pic de concentration plasmatique est atteint en une à deux heures.

L'élimination du maléate de timolol et de ses métabolites est essentiellement rénale.

Le maléate de timolol a une demi-vie de 4 à 5 heures. Il est excrété par le rein après métabolisation partielle au niveau hépatique.

Chez la femme, le rapport concentration plasmatique/concentration dans le lait maternel se situe en moyenne autour de 0,8.

Amiloride

L'amiloride est partiellement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le pic de concentration sérique est atteint en 3 à 4 heures. Il est excrété sous forme inchangée dans les urines. Sa demi-vie est voisine de 6 heures.

La biodisponibilité de chacun des constituants de MODUCREN est la même que celle de chacun d'eux administré séparément.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon STA-RX 1500, indigotine (E132), stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES FRILAB

104 BOULEVARD AUGUSTE BLANQUI

75013 PARIS

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

· 34009 322 093 7 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à 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 I.