

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR}ALDACTONE*

(comprimés de spironolactone, USP)

Comprimés dosés à 25 mg et à 100 mg

Antagoniste de l'aldostérone

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

* M.D. de G.D. Searle LLC
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2015

Date de révision :
23 juillet 2015

N° de contrôle : 178267

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

ALDACTONE

Comprimés de spironolactone, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
orale	Comprimés dosés à 25 et à 100 mg	Sulfate de calcium, amidon de maïs, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, povidone, hypromellose, polyéthylène glycol 400, cire de carnauba, acide stéarique, opaspray M-1-2042 (25 mg) et opaspray M-1-2668 (100 mg)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ALDACTONE (spironolactone) est indiqué pour les affections suivantes :

1. L'hyperaldostéronisme primitif

ALDACTONE (spironolactone) est un agent utile dans le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primitif. En présence d'alcalose hypokaliémique et d'hypertension, on doit envisager le diagnostic d'hyperaldostéronisme primitif si la tension artérielle et les électrolytes du sérum se normalisent après le traitement par ALDACTONE.

ALDACTONE est utile dans le traitement préopératoire de patients atteints d'hyperaldostéronisme primitif ainsi que dans le traitement d'entretien des patients qui ne sont pas de bons candidats pour l'intervention chirurgicale ou qui la refusent.

2. Les troubles œdémateux

a) l'insuffisance cardiaque :

ALDACTONE est utile dans le traitement de l'œdème et de la rétention sodée liés à l'insuffisance cardiaque chez les patients qui ne répondent que partiellement aux autres mesures thérapeutiques ou qui ne les tolèrent pas. ALDACTONE peut être administré seul ou en association avec des agents thiazidiques. Il est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et soumis à un traitement digitalique, quand on juge que les autres traitements ne conviennent pas.

b) la cirrhose du foie accompagnée d'œdème et/ou d'ascite :

Les taux d'aldostérone peuvent être exceptionnellement élevés dans ces cas. ALDACTONE est indiqué dans le traitement d'entretien, en association avec le repos au lit et la restriction de l'apport hydrosodé.

c) le syndrome néphrotique :

ALDACTONE est utile pour provoquer la diurèse chez les patients qui ne répondent pas au traitement glucocorticoïde (pour le syndrome néphrotique) ni aux autres traitements diurétiques. On n'a toutefois pas établi qu'ALDACTONE altère le processus pathologique sous-jacent.

3. L'hypertension essentielle

ALDACTONE est indiqué, habituellement en association avec d'autres agents, chez les patients qui ne peuvent pas être traités de façon adéquate avec d'autres agents ou quand on juge que les autres agents ne conviennent pas. Administré seul, ALDACTONE a un effet antihypertensif léger à modéré.

4. L'hypokaliémie

ALDACTONE est indiqué dans le traitement de l'hypokaliémie, quand on juge que les autres mesures ne conviennent ou ne suffisent pas. Il est également indiqué dans la prophylaxie de l'hypokaliémie chez les patients recevant de la digitaline, quand on juge que les autres mesures ne conviennent ou ne suffisent pas.

CONTRE-INDICATIONS

ALDACTONE est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la spironolactone ou à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- en présence d'anurie.
- en présence de la maladie d'Addison.
- en présence d'insuffisance rénale aiguë ou d'un dysfonctionnement rénal important (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min/1,73 m²).
- chez les patients atteints d'hyperkaliémie.
- chez la femme enceinte.
- chez la femme qui allaite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes qui allaitent*).
- en association avec l'éplérénone (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).
- en association avec l'héparine ou l'héparine de bas poids moléculaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Évitez les suppléments de potassium, les substituts de sel et les aliments riches en potassium (comme les bananes, les pruneaux, les raisins secs et le jus d'orange).

Suivez bien les directives de votre médecin en ce qui concerne l'adoption d'une alimentation hyposodée (à faible teneur en sel) et d'un programme d'exercices quotidiens.

Généralités

N'utiliser le médicament que pour les indications précisées ci-dessus : ALDACTONE (spironolactone) ne doit être utilisé que pour traiter les affections énumérées dans la rubrique **INDICATIONS**.

Suppléments de potassium (K^+) : Le patient traité par ALDACTONE doit restreindre sa consommation d'aliments riches en potassium et éviter de prendre des suppléments de potassium ou d'autres diurétiques d'épargne potassique, étant donné le risque d'hyperkaliémie.

Somnolence et étourdissements : On a signalé des cas de somnolence et d'étourdissements. Le patient doit user de prudence lors de la conduite d'un véhicule et de l'utilisation de machines, surtout en début de traitement, jusqu'à ce que sa réponse au traitement initial ait été établie.

Carcinogénèse et mutagénèse

Potentiel tumorigène : Les études de toxicité chronique ont montré que la spironolactone est tumorigène chez les rats. Des cas de cancer du sein et d'autres types de tumeur (intestinale, pancréatique, etc.) ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Système endocrinien/métabolisme

Gynécomastie : Les médecins doivent être mis au courant de la possibilité de gynécomastie comme effet indésirable de l'emploi d'ALDACTONE. Son apparition semble être liée à la posologie adoptée et à la durée du traitement; elle est normalement réversible à l'arrêt du traitement. En cas de gynécomastie, on cessera l'administration de l'agent. Dans de rares cas, une certaine hypertrophie mammaire peut persister.

Acidose métabolique hyperchlorémique : Des cas d'acidose métabolique hyperchlorémique réversible, généralement accompagnée d'hyperkaliémie, ont été signalés chez certains patients atteints de cirrhose hépatique décompensée, même en présence d'une fonction rénale normale. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë ou grave, un traitement diurétique énergique risquant de précipiter la survenue d'une encéphalopathie hépatique.

Acidose et fonction rénale : De rares cas d'acidose ont été signalés lors du traitement par ALDACTONE.

Appareil circulatoire

Équilibre électrolytique : En raison de l'effet diurétique d'ALDACTONE, on doit évaluer avec soin l'équilibre hydroélectrolytique chez les patients qui reçoivent ce médicament, étant donné le risque d'hyperkaliémie, d'alcalose hypochlorémique, d'hyponatrémie et d'élévation du taux sanguin d'azote uréique, particulièrement chez les personnes âgées et/ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

a) Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie peut se développer chez les patients traités par ALDACTONE si l'apport potassique est excessif. Cette hyperkaliémie peut entraîner des irrégularités cardiaques pouvant provoquer la mort. L'hyperkaliémie peut également survenir en l'absence de suppléments potassiques, particulièrement chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal, les personnes âgées et les diabétiques. Normalement, on ne doit donc pas administrer de suppléments potassiques de façon concomitante avec ALDACTONE. ALDACTONE ne doit pas être administré en même temps que d'autres diurétiques d'épargne potassique. ALDACTONE a été associé à une hyperkaliémie grave lorsqu'il a été administré avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), un anti-inflammatoire non stéroïdien, un antagoniste de l'angiotensine II ou d'autres inhibiteurs de l'aldostérone, même en présence d'un diurétique (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). L'emploi de spironolactone avec de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire ou d'autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie ou en présence de maladies ayant un tel effet peut donner lieu à une hyperkaliémie grave (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Hyperkaliémie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou grave

L'hyperkaliémie étant une complication potentiellement mortelle, il est essentiel de surveiller la kaliémie des patients atteints d'insuffisance cardiaque qui prennent ALDACTONE, et de prendre les mesures qui s'imposent. On doit éviter l'utilisation d'autres diurétiques d'épargne potassique. Il faut s'abstenir d'administrer des suppléments potassiques par voie orale chez les patients dont la kaliémie est $> 3,5$ mEq/L. On ne dispose d'aucune information relative aux patients dont la créatininémie est $> 2,5$ mg/dL ou chez qui l'on a observé une hausse récente de la créatininémie > 25 %. La surveillance des taux de potassium et de créatinine devrait se faire une semaine après le début du traitement par ALDACTONE ou après toute augmentation de la dose, tous les mois pendant les trois premiers mois, tous les trois mois pendant un an, puis tous les six mois. Il faut arrêter ou suspendre le traitement si la kaliémie est > 5 mEq/L ou si la créatininémie est > 4 mg/dL.

Hyperkaliémie chez les patients diabétiques

Il faut également surveiller de près les patients diabétiques qui sont traités par ALDACTONE, car ils courent un risque accru d'hyperkaliémie. Ainsi, il faut vérifier la fonction rénale et la kaliémie du patient avant d'amorcer le traitement ainsi que dans les jours qui suivent et quelques semaines par la suite, surtout chez les personnes âgées. Il faut vérifier les taux de potassium et de créatinine une semaine après le début du traitement par la spironolactone ou après toute augmentation de la dose, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, ensuite, tous les trois mois pendant un an, et enfin tous les six mois.

On peut traiter promptement l'hyperkaliémie en administrant rapidement une perfusion intraveineuse de glucose (20 à 50 %) et d'insuline ordinaire, à raison de 0,25 à 0,5 unité d'insuline par gramme de glucose. Il s'agit là d'une mesure temporaire qui sera répétée si besoin est. On doit cesser l'administration d'ALDACTONE et limiter l'apport de potassium (y compris de potassium alimentaire).

b) Hyponatrémie

Pendant l'administration d'ALDACTONE, les patients présentant une déplétion sodée doivent être surveillés attentivement, et tout signe de déséquilibre électrolytique devra être soigneusement vérifié.

ALDACTONE, administré de façon concomitante avec d'autres diurétiques, peut entraîner ou aggraver une hyponatrémie, qui se manifestera par la sécheresse de la bouche, la soif, la léthargie et la somnolence.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique : ALDACTONE doit être utilisé avec prudence en présence d'une atteinte hépatique, car la moindre variation de l'équilibre hydroélectrolytique peut précipiter un coma hépatique.

Maîtrise de la cirrhose : Bien que des doses élevées d'ALDACTONE soient requises pour traiter l'œdème et l'ascite chez les patients atteints de cirrhose, on peut réduire la posologie avant la diurèse complète pour éviter la possibilité de déshydratation.

Système nerveux : De façon générale, le lithium ne doit pas être administré en concomitance avec un diurétique (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Fonction sexuelle/reproduction

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction, où des rates ont reçu des doses de 15 et de 50 mg/kg/j de spironolactone dans leur nourriture, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé, malgré une légère augmentation du nombre de rats morts-nés à la dose la plus forte. L'injection de spironolactone (100 mg/kg/j par voie intrapéritonéale pendant 7 jours) à des rates a donné lieu à un cycle estral plus long, le traitement ayant prolongé la période de diestrus

et provoqué un diestrus constant au cours d'une période d'observation post-thérapeutique de 2 semaines. Ces effets ont été associés à un retard de la maturation des follicules ovariens et à une baisse du taux d'estrogènes circulants, phénomènes pouvant nuire à l'accouplement, à la fertilité et à la fécondité. Par suite de l'administration de spironolactone (100 mg/kg/j par voie intrapéritonéale) à des souris femelles, on a observé une réduction du taux de conception chez les souris accouplées, ainsi qu'une réduction du nombre d'embryons implantés chez les souris fécondées. À la dose de 200 mg/kg/j, on a en outre observé un prolongement de la période de latence précédant l'accouplement.

Populations particulières

Femmes enceintes : La spironolactone et ses métabolites traversent la barrière placentaire. Aucune étude n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. On évaluera donc les bienfaits escomptés et les risques pour la mère et le fœtus avant de prescrire ALDACTONE.

La spironolactone n'a eu aucun effet tératogène chez la souris. Une réduction du taux de conception, une augmentation du taux de résorption et un moins grand nombre de naissances vivantes ont été observés chez des lapines recevant de la spironolactone. Aucun effet embryotoxique n'a été noté chez les rats recevant de fortes doses de ce produit, mais on a constaté l'apparition de quelques effets tératogènes liés à la dose (hypoprolactinémie et diminution du poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales chez les mâles; augmentation de la sécrétion de l'hormone lutéinisante ainsi que du poids des ovaires et de l'utérus chez les femelles). Une autre étude menée sur des rats a fait état d'une féminisation des organes génitaux externes de fœtus mâles.

Femmes qui allaitent : voir CONTRE-INDICATIONS

On retrouve la canrénone, un métabolite important (et actif) de la spironolactone, dans le lait maternel. Comme on ne peut écarter le risque d'effets indésirables pour le nourrisson, il convient d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Généralités : Le traitement par ALDACTONE peut entraîner une augmentation passagère de l'azote uréique du sang, particulièrement chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

La littérature médicale mentionne plusieurs cas d'interférence possible de la spironolactone ou de ses métabolites avec les dosages radio-immunologiques de la digoxine. On n'a pas encore établi l'importance ni la signification clinique possible de ce phénomène (qui peut être spécifique du dosage).

On arrêtera d'administrer la spironolactone pendant au moins 4 jours, et de préférence 7 jours, avant le dosage du cortisol plasmatique par la méthode de Mattingly, c'est-à-dire par épreuve fluorométrique. Aucune interférence n'a été observée quand ce dosage est réalisé par la technique de liaisons aux protéines ou par dosage radio-immunologique.

Cathétérisme de la veine surrénale et activité rénine plasmatique : On arrêtera le traitement par la spironolactone plusieurs jours avant de réaliser le cathétérisme de la veine surrénale pour doser l'aldostérone et l'activité rénine plasmatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été associés à la prise d'ALDACTONE (spironolactone) :

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : malaise, ataxie.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, crampes, hémorragie gastrique, gastrite, nausées, ulcération, vomissements.

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie (y compris l'agranulocytose), thrombopénie, anémie.

Troubles du système immunitaire : fièvre iatrogénique, urticaire, éruptions cutanées maculopapulaires ou érythémateuses, réactions anaphylactiques, vasculite, prurit, éruption cutanée.

Troubles hépatobiliaires : dysfonctionnement hépatique; de rares cas de toxicité cholestatique/hépatocellulaire mixte, dont l'un a été mortel, ont été signalés par suite de l'administration de spironolactone.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : troubles électrolytiques, hyperkaliémie.

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : crampes dans les jambes, spasmes musculaires, rhabdomyolyse, myalgie, faiblesse.

Troubles du système nerveux/psychiatriques : confusion mentale, ataxie, céphalées, somnolence, léthargie, étourdissements, modification de la libido.

Troubles rénaux et urinaires : dysfonctionnement rénal (y compris l'insuffisance rénale aiguë).

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : gynécomastie* (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse et mutagénèse*), dysfonction érectile (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection), anomalie du sperme (avec baisse de la motilité ou du nombre des spermatozoïdes), règles irrégulières ou aménorrhée, saignements

postménopausiques, tumeur bénigne du sein, douleurs mammaires, cancer du sein (y compris chez des hommes).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, dyspnée.

Atteintes des tissus cutanés et sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, alopecie, hypertrichose.

* Gynécomastie : Comme l'emploi de la spironolactone peut causer de la gynécomastie, les médecins doivent être à l'affût de cet effet indésirable. Cet effet est fonction de la dose administrée et de la durée du traitement. En cas de gynécomastie, on doit cesser l'administration du médicament. La gynécomastie se résorbe généralement à l'arrêt du traitement, quoique, dans de rares cas, l'augmentation du volume des seins peut persister.

Les effets indésirables sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Substance	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques ou narcotiques	L'hypotension orthostatique peut être accentuée.	La consommation d'alcool, de barbituriques et de stupéfiants doit être évitée, particulièrement lors de la mise en route du traitement.
Antipyrine	La spironolactone peut stimuler la biotransformation de l'antipyrine.	
Cholestyramine / chlorure d'ammonium	Des cas d'acidose métabolique hyperchlorémique, souvent accompagnée d'hyperkaliémie, ont été signalés chez les patients recevant de la spironolactone en même temps que du chlorure d'ammonium ou de la cholestyramine.	
Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH)	L'administration de spironolactone avec ces substances peut accentuer une carence électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.	On doit surveiller le taux de potassium sérique, et régler la dose des médicaments, au besoin.

Diurétiques et antihypertenseurs	Bien qu'ALDACTONE puisse être administré de façon concomitante avec des diurétiques et des antihypertenseurs, son effet est additif. Des cas d'hyperkaliémie ont été reliés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antagonistes de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de l'aldostérone en association avec la spironolactone.	On recommande donc de réduire la dose des agents administrés. En particulier, la dose d'agents ganglioplégiques doit être réduite d'au moins 50 % quand on ajoute ALDACTONE au schéma thérapeutique.
Éplérénone	Des cas d'hyperkaliémie grave ont été associés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'aldostérone et de spironolactone.	
Héparine et héparine de bas poids moléculaire	L'emploi concomitant de spironolactone et d'héparine ou d'héparine de bas poids moléculaire peut donner lieu à une hyperkaliémie grave.	
Médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie	L'emploi concomitant de spironolactone et de médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie peut donner lieu à une hyperkaliémie grave.	
Lithium	Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui expose le patient à un risque élevé d'intoxication par le lithium.	De façon générale, le lithium ne doit pas être administré en concomitance avec un diurétique.
Norépinéphrine	ALDACTONE réduit la réponse vasculaire à la norépinéphrine.	On doit faire preuve de prudence lors de la prise en charge des patients soumis à une anesthésie régionale ou générale pendant leur traitement par la spironolactone.
Digoxine	On a établi que la spironolactone augmente la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une augmentation des taux sériques de digoxine et une intoxication digitalique.	On doit parfois réduire la dose d'entretien de digoxine quand on administre la spironolactone : on doit surveiller attentivement le patient pour éviter l'administration d'une quantité excessive ou insuffisante de digitaline.

Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	<p>Les AINS comme l'AAS, l'acide méfénamique et l'indométacine pourraient atténuer l'efficacité natriurétique des diurétiques en raison de l'inhibition de la synthèse intrarénale des prostaglandines, et amoindrissent l'effet diurétique de la spironolactone.</p> <p>Des cas d'hyperkaliémie ont été reliés à l'utilisation de l'indométacine en association avec des diurétiques d'épargne potassique.</p>	<p>Par contre, il a été démontré que l'AAS n'altère pas l'effet de la spironolactone sur la tension artérielle, les électrolytes sériques, l'azote uréique du sang ou l'activité rénine plasmatique chez l'hypertendu.</p> <p>Si l'on juge qu'une telle association est requise, surveiller de près la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle. Un réglage de la posologie peut s'avérer nécessaire.</p>
--	---	---

Interactions médicament-aliment

Dans une étude auprès de 9 sujets, on a signalé une augmentation statistiquement significative de l'ASC₍₀₋₂₄₎ et de la C_{max} de la spironolactone lorsque celle-ci avait été administrée avec de la nourriture : l'ASC₍₀₋₂₄₎ avait à peu près doublé et la C_{max} avait plus que doublé, tandis que la C_{max} et l'ASC₍₀₋₂₄₎ de la canrénone avaient toutes deux été multipliées par 1,4 environ. La prise d'aliments augmente la biodisponibilité de la spironolactone intacte (2 comprimés à 100 mg d'ALDACTONE) de presque 100 %. On ignore la portée clinique de cette observation.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La littérature médicale mentionne plusieurs cas d'interférence possible de la spironolactone ou de ses métabolites avec les dosages radio-immunologiques de la digoxine. On n'a pas encore établi l'importance ni la signification clinique possible de ce phénomène (qui peut être spécifique du dosage).

On a établi que la spironolactone augmente la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une augmentation des taux sériques de digoxine et une intoxication digitalique (*voir la section Interactions médicament-médicament*).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

1. Diagnostic et traitement de l'hyperaldostéronisme primitif

Comme mesure diagnostique initiale permettant d'obtenir un diagnostic de présomption d'hyperaldostéronisme primitif chez les patients dont le régime alimentaire est normal.

Épreuve longue : Administrer ALDACTONE à une posologie quotidienne de 400 mg pendant 3 à 4 semaines. La normalisation de l'hypokaliémie et de la tension artérielle suggère un diagnostic de présomption d'hyperaldostéronisme primitif.

Épreuve courte : Administrer ALDACTONE à une posologie quotidienne de 400 mg pendant 4 jours. Si le taux de potassium sérique augmente ou si le taux de potassium urinaire diminue pendant l'administration d'ALDACTONE, mais se normalise à l'arrêt du traitement, on doit envisager le diagnostic de présomption d'hyperaldostéronisme primitif.

Après avoir établi le diagnostic d'hyperaldostéronisme primitif par des méthodes plus définitives, on peut administrer ALDACTONE à des posologies quotidiennes de 75 à 400 mg pour préparer le patient à l'intervention chirurgicale. Si le sujet ne peut être opéré, on peut employer la spironolactone comme traitement d'entretien à long terme à la posologie la plus faible qui soit efficace chez ce patient.

2. **Troubles œdémateux liés à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose et au syndrome néphrotique**

Quand ALDACTONE est administré comme seul agent de diurèse, on maintiendra le traitement pendant au moins 5 jours. Si on obtient une réponse satisfaisante pendant cette période, on maintiendra le traitement à la même posologie (ou, dans certains cas, à une posologie réduite) qui sera administrée en doses quotidiennes uniques ou fractionnées. Certains patients peuvent répondre de façon adéquate à une posologie de seulement 75 mg par jour. Si on n'obtient pas de diurèse adéquate après 5 jours de traitement, on administrera un second diurétique pour obtenir un effet additif. Parfois, en cas d'œdème grave rebelle, on peut ajouter un glucocorticoïde puissant à cette association diurétique. On recommande habituellement une posologie quotidienne initiale de 100 mg d'ALDACTONE (mais pouvant varier de 25 à 200 mg par jour), qui sera administrée en doses uniques ou fractionnées.

Posologie chez les enfants : La posologie quotidienne initiale doit correspondre à environ 3 mg/kg de poids corporel (1,5 mg/lb) et sera administrée en doses uniques ou fractionnées. Réduire la posologie à 1 à 2 mg/kg lors du traitement d'entretien ou de l'administration du médicament en association avec d'autres diurétiques.

3. **Hypertension essentielle**

ALDACTONE, habituellement associé à d'autres agents, est indiqué chez les patients qui ne peuvent pas être traités de façon satisfaisante par d'autres agents ou quand on juge que les autres agents ne conviennent pas. ALDACTONE a un effet antihypertensif léger à modéré.

Pour les adultes, on recommande une posologie quotidienne initiale de 50 à 100 mg d'ALDACTONE (en doses uniques ou fractionnées). ALDACTONE peut également être administré avec des diurétiques agissant au niveau de la partie proximale du tube rénal ou avec d'autres antihypertenseurs. Il faut parfois attendre 2 semaines avant que la réponse au traitement ne se stabilise, et on maintiendra donc le traitement, en doses quotidiennes uniques ou fractionnées, pendant cette période. On adaptera par la suite la posologie aux besoins du patient. La plupart des patients répondront à des doses n'excédant pas 200 mg/j.

4. Hypokaliémie

ALDACTONE administré à des posologies allant de 25 à 100 mg par jour est utile dans le traitement de l'hypokaliémie liée à un traitement diurétique, quand les suppléments potassiques par voie orale ou d'autres mesures d'épargne potassique ne conviennent pas. Se reporter au guide posologique présenté au Tableau 2.

Tableau 2. Posologie d'ALDACTONE*

AFFECTION	GENRE D'ÉPREUVE	En doses quotidiennes uniques ou fractionnées	
		POSOLOGIE INITIALE	POSOLOGIE MAXIMALE
Hyperaldostéronisme primitif	Épreuve longue :	400 mg/j x 3-4 semaines	-
	Épreuve courte :	400 mg/j x 4 jours	-
	Préparation à l'intervention chirurgicale :	100-400 mg/j	400 mg/j
Troubles œdémateux :			
Insuffisance cardiaque	-	100 mg/j	200 mg/j
Cirrhose	Rapport $\text{Na}^+ / \text{K}^+ > 1$	100 mg/j	100 mg/j
	Rapport $\text{Na}^+ / \text{K}^+ < 1$ dans l'urine	200-400 mg/j	400 mg/j
Syndrome néphrotique	-	100 mg/j	200 mg/j
Hypertension essentielle	-	50-100 mg/j	200 mg/j
Hypokaliémie	-	25-100 mg/j	100 mg/j

* La posologie d'entretien sera déterminée de façon individuelle et peut être plus faible que la posologie initiale recommandée.

SURDOSAGE

Symptômes : On n'a pas signalé de cas de mortalité attribué au surdosage chez l'humain (sauf de façon indirecte en raison d'une hyperkaliémie). On a signalé des cas de nausées et de vomissements, et (beaucoup plus rarement) de somnolence, d'étourdissements, de confusion mentale, de diarrhée ou d'éruptions maculopapulaires ou érythémateuses. Ces symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. L'hyperkaliémie peut se trouver exacerbée.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique. Aucun effet toxique persistant n'a été observé et n'est anticipé. On peut envisager de provoquer le vomissement et de procéder à un lavage gastrique pour évacuer le contenu de l'estomac. On doit cesser l'administration d'ALDACTONE et limiter l'apport de potassium (y compris de potassium alimentaire).

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action : ALDACTONE (spironolactone) est un antagoniste pharmacologique spécifique de l'aldostérone; il agit essentiellement par liaison compétitive avec les récepteurs au niveau du foyer d'échange sodium-potassium dépendant de l'aldostérone dans les tubes contournés rénaux distaux. ALDACTONE augmente l'excrétion hydrosodée tout en limitant au minimum la perte de potassium.

Ce mode d'action permet à ALDACTONE d'exercer à la fois un effet diurétique et antihypertensif. Il peut être administré seul ou en association avec des agents diurétiques agissant dans la partie proximale du tube rénal.

Pharmacodynamie : L'hyperaldostéronisme primitif et secondaire s'accompagne de taux élevés du minéralocorticoïde aldostérone. L'hyperaldostéronisme secondaire est habituellement lié à des troubles œdémateux comme l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique et le syndrome néphrotique. ALDACTONE, en se liant aux récepteurs de l'aldostérone de façon compétitive, permet le traitement efficace de l'œdème et de l'ascite. ALDACTONE rectifie l'hyperaldostéronisme secondaire à la déplétion volumique et à la perte de sodium causées par des traitements diurétiques.

ALDACTONE permet d'abaisser la tension artérielle systolique et diastolique chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primitif. Il est également efficace dans la plupart des cas d'hypertension essentielle, bien que la sécrétion d'aldostérone puisse rester dans les limites de la normale dans l'hypertension essentielle bénigne.

En s'opposant à l'effet de l'aldostérone, ALDACTONE inhibe l'échange sodium-potassium au niveau de la partie distale du tube rénal et aide à prévenir la perte de potassium.

On n'a pas démontré qu'ALDACTONE augmente les taux d'acide urique dans le sérum, précipite la goutte ou modifie le métabolisme des glucides.

Pharmacocinétique : La spironolactone est métabolisée rapidement et de façon importante en plusieurs métabolites, dont la canrénone et la 7-thiométhylspironolactone sulfurée, lesquelles sont toutes deux actives sur le plan pharmacologique. Environ 25 à 30 % de la dose administrée est transformée en canrénone, qui atteint ses taux sériques de pointe de 2 à 4 heures après une dose

orale unique de spironolactone. On observe un rapport pratiquement linéaire entre des doses uniques de 25 à 200 mg de spironolactone et les taux plasmatiques de canrénone.

Les concentrations plasmatiques de canrénone diminuent en deux phases distinctes, la première dure de 3 à 12 heures alors que la deuxième, plus lente, dure de 12 à 96 heures. Les données regroupées sur la clairance de la canrénone, après l'administration de doses multiples de spironolactone, indiquent que l'accumulation de la canrénone dans l'organisme serait moindre avec une seule dose de 100 mg par jour qu'avec 4 doses de 25 mg par jour. Plus de 90 % de la spironolactone et de la canrénone se lient aux protéines plasmatiques. Les métabolites de la spironolactone sont éliminés aussi bien dans l'urine (32 à 53 %) que dans les fèces par la bile (14 à 36 %).

Tableau 3. Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'ALDACTONE chez des volontaires sains ayant reçu une dose de 100 mg par jour pendant 15 jours

	C_{\max} moyenne (ng/mL)	T_{\max} moyen (h)	$t_{1/2}$ moyen à l'état d'équilibre (h)	Facteur d'accumulation : $\frac{ASC_{0-24\text{ h}, 15^{\text{e}}\text{ jour}}}{ASC_{0-24\text{ h}, 1^{\text{er}}\text{ jour}}$
7- α -thiométhyl- spiro lactone (TMS)	391	3,2	13,8	1,25
6- β -hydroxy-7- α - thiométhyl- spiro lactone (HTMS)	125	5,1	15,0	1,50
Canrénone (C)	181	4,3	16,5	1,41
Spironolactone	80	2,6	$\sim 1,4 (t_{1/2} \beta)$	1,30

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Il faut faire preuve de prudence dans cette population (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez des patients atteints d'insuffisance rénale. ALDACTONE est contre-indiqué chez les patients ayant une anurie, une insuffisance rénale aiguë ou un trouble significatif de l'excrétion rénale ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$; *voir CONTRE-INDICATIONS*).

Personnes âgées

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez les personnes âgées. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique et/ou rénale (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Enfants

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez les enfants. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité d'ALDACTONE n'ont pas été établies chez les enfants.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Garder à une température de 15 à 25 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ALDACTONE à 25 mg

Chaque comprimé pelliculé jaune clair, rond, biconvexe à odeur de menthe poivrée, portant l'inscription « ALDACTONE » et « 25 » d'un côté, et « SEARLE » et « 1001 » de l'autre, renferme 25 mg de spironolactone.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : sulfate de calcium, amidon de maïs, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, povidone, hypromellose, polyéthylène glycol 400, cire de carnauba, acide stéarique et opaspray M-1-2042.

Offert en flacons de 100 comprimés.

ALDACTONE à 100 mg

Chaque comprimé pelliculé sécable pêche, rond, biconvexe à odeur de menthe poivrée, portant l'inscription « ALDACTONE » et « 100 » d'un côté, et « SEARLE » et « 1031 » de l'autre (côté rainure), renferme 100 mg de spironolactone.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : sulfate de calcium, amidon de maïs, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, povidone, hypromellose, polyéthylène glycol 400, cire de carnauba, acide stéarique et opaspray M-1-2668.

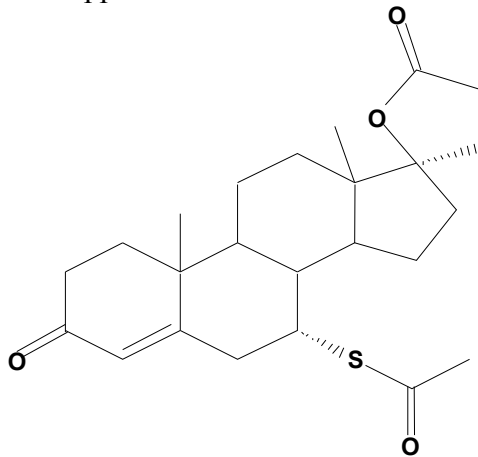
Offert en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	spironolactone
Nom chimique :	7 α -(acétylsulfanyl)-3-oxo-17 α -prégn-4-ène-21,17-carbolactone
Formule moléculaire :	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S
Masse moléculaire :	416,59
Formule développée :	



Description :	La spironolactone est un solide cristallin jaunâtre, synthétique, appartenant à la classe des stéroïdes. Elle est insoluble dans l'eau, mais soluble dans la plupart des solvants organiques.
---------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Ascites :

Les études réalisées à ce jour indiquent qu'à raison de 100 à 400 mg/j, ALDACTONE (spironolactone) est efficace pour le traitement des ascites cirrhotiques chez les patients non azotémiques; à cette fin, la dose initiale recommandée est de 100 à 200 mg/j, en prise unique. Dans certains cas, l'administration d'une dose plus forte (1000 mg/j au maximum) peut se révéler nécessaire. Par suite de l'administration de doses de 300 à 600 mg/j, de 50 à 90 % des patients obtiennent une diurèse satisfaisante, ce qui donne à penser que l'hyperaldostéronisme joue un rôle important dans la pathogenèse des ascites chez les patients cirrhotiques. ALDACTONE ne doit pas être administré en présence d'insuffisance rénale, étant donné le risque d'hyperkaliémie.

Insuffisance cardiaque :

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, l'ajout d'ALDACTONE au traitement standard (p. ex., inhibiteur de l'ECA, digoxine, diurétique thiazidique ou diurétique de l'anse) réduit la morbidité (baisse du taux d'hospitalisation et atténuation des symptômes) et la mortalité de façon significative. ALDACTONE améliore la capacité d'effort, le volume ventriculaire gauche et la fonction systolique (soit la fraction d'éjection) chez les insuffisants cardiaques recevant déjà un traitement standard comportant un inhibiteur de l'ECA à la dose maximale tolérée. Bien qu'elle soit efficace pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'association d'ALDACTONE et d'un inhibiteur de l'ECA ne doit pas être employée en présence d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie.

ALDACTONE améliore la capacité d'effort, le volume ventriculaire gauche et la fonction systolique chez les insuffisants cardiaques recevant déjà un traitement standard comportant un inhibiteur de l'ECA à la dose maximale tolérée. Le volume télésystolique auriculaire gauche mesuré au départ a été réduit de façon significative chez les patients traités par ALDACTONE ($p < 0,01$). La fraction d'éjection ventriculaire gauche s'est améliorée significativement chez les patients traités par ALDACTONE, alors qu'elle est demeurée inchangée chez les sujets témoins (interaction temps-traitement, $p = 0,02$). La consommation maximale d'oxygène mesurée au départ a diminué de façon significative dans le groupe témoin ($p < 0,001$) et est demeurée inchangée dans le groupe recevant ALDACTONE (interaction temps-traitement, $p < 0,05$). Un effet proportionnel à la dose a été observé sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la capacité d'effort; les améliorations les plus marquées à ce chapitre ont été constatées chez les sujets recevant ALDACTONE à raison de 50 mg/j (*voir les Tableaux 4 et 5*).

Tableau 4. Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur des indications précises

Durée et méthodes de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen	Sexe (hommes/femmes)
Étude comparative sans placebo, d'une durée de 12 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5 à 50; voie orale - groupe témoin	n = 106 patients traités par des glucosides digitaliques, des diurétiques et des bêtabloquants	62,1 ± 8,3	92/14

Tableau 5. Résultats de l'essai mené sur l'insuffisance cardiaque

Paramètre d'évaluation principal	Valeur et importance sur le plan statistique pour la spironolactone (dose moyenne : 31,1 mg/j)	Valeur et importance sur le plan statistique pour le traitement de référence
Effet sur la fonction ventriculaire gauche	VTDVG : départ : 275 ± 104 mL suivi : 251 ± 105 mL ($p = 0,06$) VTSVG : départ : 188 ± 94 mL suivi : 171 ± 97 mL ($p = 0,03$)	VTDVG : départ : 257 ± 80 mL suivi : 253 ± 89 mL ($p = \text{n.s.}$) VTSVG : départ : 173 ± 71 mL suivi : 168 ± 79 mL ($p = \text{n.s.}$)

VTDVG = volume télédiastolique ventriculaire gauche

VTSVG = volume télésystolique ventriculaire gauche

n.s. = non significatif sur le plan statistique

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, l'ajout d'ALDACTONE au traitement standard réduit la morbidité et la mortalité de façon significative. Lors de l'étude RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), les patients présentant une insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]; fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$) pour laquelle ils recevaient un traitement standard (un inhibiteur de l'ECA, un diurétique de l'anse et de la digoxine) ont reçu soit ALDACTONE, soit un placebo. On a mis fin à l'étude prématurément, après une période de suivi moyenne de 24 mois. On a observé une réduction de 30 % du risque de mortalité ($p < 0,001$). Dans le groupe traité par

ALDACTONE, cette réduction a été attribuée à 2 facteurs : la réduction du risque de mortalité imputable à l'évolution de l'insuffisance cardiaque et la mort subite d'origine cardiaque. Le taux d'hospitalisation secondaire à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été inférieur de 35 % dans le groupe ALDACTONE par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$). En outre, le taux d'hospitalisation pour l'ensemble des causes cardiaques a été inférieur de 30 % dans le groupe ALDACTONE par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$). Ces réductions du risque de mortalité et du taux d'hospitalisation ont été constatées après 2 à 3 mois de traitement, et se sont maintenues tout au long de l'étude. ALDACTONE a procuré une amélioration significative des symptômes d'insuffisance cardiaque (l'insuffisance cardiaque s'est atténuée chez 41 % des patients, est demeurée inchangée chez 21 % d'entre eux et s'est aggravée chez 38 % d'entre eux) comparativement au placebo (l'insuffisance cardiaque s'est atténuée chez 33 % des patients, est demeurée inchangée chez 18 % d'entre eux et s'est aggravée chez 48 % d'entre eux; $p < 0,001$). Le taux de gynécomastie ou de douleurs mammaires a été de 10 % chez les hommes traités par ALDACTONE, comparativement à 1 % chez les hommes du groupe témoin ($p < 0,001$). La fréquence d'hyperkaliémie grave a été minime, et comparable dans les 2 groupes (*voir les Tableaux 6 et 7*).

Tableau 6. Résumé des données démographiques de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Durée et méthodes de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% d'hommes / de femmes)
Étude comparative avec placebo, d'une durée de 24 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 25 à 50; voie orale - placebo	1663 patients dont la plupart prenaient un inhibiteur de l'ECA, un diurétique et de la digoxine	65 ± 12	73/27

Tableau 7. Résultats de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Paramètre d'évaluation principal	Valeur et importance sur le plan statistique pour la spironolactone (dose moyenne : 26 mg/j)	Valeur et importance sur le plan statistique pour l'agent témoin actif
Mortalité toutes causes confondues	284 cas de mortalité (35 %) RR = 0,70; IC à 95 % : 0,60 – 0,82; $p < 0,001$	386 cas de mortalité (46 %)

Les résultats d'une étude regroupant 214 patients présentant une insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II à IV de la NYHA) indiquent que l'ajout d'ALDACTONE au traitement classique par un inhibiteur de l'ECA, un diurétique de l'anse et de la digoxine est un moyen sûr et efficace d'inhiber les effets de l'aldostérone. Outre le traitement classique, les patients ont reçu soit un placebo, soit ALDACTONE à 12,5, à 25, à 50 ou à 75 mg, 1 fois par jour, pendant 12 semaines (voir le Tableau 8).

Tableau 8. Résumé des données démographiques de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Durée et méthodes de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% d'hommes / de femmes)
Étude comparative avec placebo, d'une durée de 12 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5	214 patients traités par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, avec ou sans digoxine	63 ± 12	78/22
	- 25		61 ± 9	82/18
	- 50		62 ± 13	74/26
	- 75;		62 ± 13	88/12
	voie orale - placebo		61 ± 12 (placebo)	83/16 (placebo)

Comparativement au placebo, l'ajout d'ALDACTONE a produit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP) et de l'excrétion d'aldostérone, de même qu'une baisse de la tension artérielle et du taux du facteur natriurétique auriculaire (FNA); tous ces effets se sont révélés statistiquement significatifs. Le taux urinaire d'aldostérone et l'ARP ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Une hypokaliémie est apparue chez 10 % des sujets témoins et chez 0,5 % des patients traités par ALDACTONE. L'hyperkaliémie a été plus fréquente par suite de l'administration de doses d'ALDACTONE \geq 50 mg; elle a touché 5 % des sujets témoins, comparativement à 5, 13, 20 et 24 % des patients recevant ALDACTONE à raison de 12,5, 25, 50 et 75 mg, respectivement. On n'a constaté aucune modification statistiquement significative de l'état clinique des patients recevant ALDACTONE comparativement aux sujets témoins.

L'administration d'ALDACTONE à des patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant des doses usuelles d'énalapril et de furosémide a donné lieu à une augmentation de la magnésémie et à une réduction des arythmies ventriculaires. Lors d'une étude regroupant 42 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II ou III de la NYHA) traités par l'énalapril (dose moyenne de 17 mg/j) et le furosémide (dose moyenne de 72 mg/j), l'administration d'ALDACTONE à 100 mg/j a entraîné les modifications statistiquement significatives

suivantes : hausse de la magnésémie, de l'aldostéronémie et de l'activité rénine plasmatique; réduction de la rétention sodée, de la kaliurie et de l'excrétion du magnésium; réduction des contractions ventriculaires prématurées (*voir le Tableau 9*).

Tableau 9. Résumé des données démographiques de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

Durée et méthodes de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% d'hommes / de femmes)
Étude comparative avec placebo, d'une durée de 8 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 50 à 100; voie orale - placebo	214 patients traités par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique	68 ± 3 70 ± 2 (placebo)	22/6 10/4 (placebo)

Une étude semblable, toujours sur l'insuffisance cardiaque, a démontré que l'ajout d'une dose quotidienne d'ALDACTONE de 50 à 75 mg avait réduit significativement la fréquence horaire des complexes ventriculaires prématurés comparativement à ce qu'on avait observé au départ ($p < 0,0001$). Les accès de tachycardie ventriculaire non soutenue à l'effort ont été réduits de 100 % dans le groupe ALDACTONE et de 33 % dans le groupe témoin. On croit que la réduction de ces arythmies serait en grande partie attribuable à l'antagonisme de l'aldostérone (*voir le Tableau 10*).

Tableau 10. Résumé des données démographiques de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

Durée et méthodologie et de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/femmes)
Étude comparative sans placebo, d'une durée de 20 semaines, menée avec groupes parallèles (4 semaines d'observation + 16 semaines de traitement)	- 50 mg pendant 12 semaines, puis 25 mg pendant 4 semaines; voie orale - groupe témoin	35 patients traités par un inhibiteur de l'ECA, un diurétique et de la digoxine	48 ± 9	32/3

Hypertension:

L'administration d'ALDACTONE à des doses pouvant atteindre 400 mg/j est efficace pour le traitement de l'hypertension; elle procure une réduction de la tension artérielle, tant en position debout que couchée. La réduction moyenne des valeurs tensionnelles systoliques s'inscrit entre 20 et 30 mmHg, et celle des valeurs diastoliques, entre 5 et 20 mmHg, voire plus.

ALDACTONE s'est révélé efficace chez les patients de race noire et de race blanche atteints d'hypertension réfractaire, s'accompagnant ou non d'aldostéronisme primaire, et recevant une polythérapie comportant un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les effets antihypertensifs d'ALDACTONE persistent de 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

L'ajout d'une faible dose d'ALDACTONE à une polythérapie est efficace chez les patients de race noire et de race blanche atteints d'hypertension réfractaire, s'accompagnant ou non d'aldostéronisme primaire. Au cours de l'étude présentée au Tableau 11, on a administré ALDACTONE à des doses de 12,5 à 50 mg par jour comme traitement d'appoint à une polythérapie comportant un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, dans le but de réduire encore davantage la tension artérielle.

Tableau 11. Résumé des données démographiques de l'étude sur l'hypertension

Durée et méthodologie et de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/femmes)
Étude d'une durée de 6 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5 à 50; voie orale	76 patients traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA et un diurétique	55 ± 12	31/45

À l'évaluation de suivi du 6^e mois, ALDACTONE avait entraîné une réduction supplémentaire moyenne de la tension artérielle comparable chez les patients de race noire et de race blanche, et ce, sans égard à la présence d'aldostéronisme primaire (baisse moyenne des valeurs systolique et diastolique de 25 et de 12 mmHg, respectivement). La réponse tensionnelle a été semblable chez les patients recevant un inhibiteur de l'ECA et un ARA. Le nombre moyen d'antihypertenseurs pris au début de l'étude a été réduit de façon significative après 6 mois ($p < 0,05$), toujours sans égard à la présence d'aldostéronisme primaire. Soulignons toutefois que chez les sujets présentant un aldostéronisme primaire, il a fallu plus souvent augmenter la dose d'ALDACTONE à 50 mg/j.

ALDACTONE s'est révélé sûr et efficace pour le traitement de l'hypertension réfractaire. L'étude prospective présentée au Tableau 12 a regroupé 25 patients (âgés de 51 à 89 ans) atteints d'hypertension réfractaire (hypertension installée depuis plus de 6 mois; tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg en dépit d'un traitement par au moins 2 antihypertenseurs à la dose optimale). ALDACTONE a été ajouté au traitement existant à raison de 1 mg/kg/j; cette dose a été réduite dès la normalisation de la tension artérielle.

Tableau 12. Résumé des données démographiques de l'étude sur l'hypertension

Durée et méthodologie et de l'essai	Posologie (mg/j) et voie d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/femmes)
Étude de 3 mois, menée sans insu	1 mg/kg/j par voie orale	25	65 ± 11 (51-89)	10/15

Au cours de cette étude, on a substitué ALDACTONE à l'inhibiteur de l'ECA que prenaient déjà les participants. Après 1 mois de traitement par ALDACTONE, 23 patients présentaient une tension artérielle < 140/90 mmHg; chez les 2 autres, ces valeurs tensionnelles ont été atteintes en l'espace de 2 mois. Après 3 mois de traitement par ALDACTONE, le nombre moyen

d'antihypertenseurs pris par chaque patient est passé de 3,2 à 2,1 ($p < 0,001$), ce qui constitue une réduction significative. Chez 5 patients, la monothérapie par ALDACTONE a suffi à normaliser la tension artérielle.

Hypokaliémie :

ALDACTONE a augmenté la kaliémie et l'aldostéronémie, tout en réduisant la natrémie et la bicarbonatémie, de façon significative et proportionnelle à la dose chez 15 patients hypertendus traités par un diurétique. La réponse a varié d'un patient à un autre.

Syndrome néphrotique :

ALDACTONE est utile pour déclencher la diurèse chez les patients œdémateux atteints du syndrome néphrotique, lorsque la glucocorticothérapie se révèle inefficace. Cependant, ALDACTONE n'influe pas sur le processus morbide sous-jacent de ce syndrome.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë de la spironolactone :

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ ± erreur type (mg/kg)
Souris	Intragastrique	> 1000
	Intrapéritonéale	356 ± 94
Rat	Intragastrique	> 1000
	Intrapéritonéale	786 ± 125
Lapin	Intragastrique	> 1000
	Intrapéritonéale	866 ± 156

Toxicité chronique :

Espèce / nombre de sujets	Durée de l'étude	Dose (mg/kg/j)	Résultats
Spironolactone			
Rat (25/sexe/gr.)	26 sem.	0, 120, 300, 700	Changements mineurs seulement : augmentation proportionnelle à la dose du poids du foie
Rat (36/sexe/gr.)	78 sem.	0, 50, 150, 500	Augmentation significative et proportionnelle à la dose d'adénomes bénins des cellules folliculaires thyroïdiennes et des cellules interstitielles testiculaires Rats mâles : augmentation proportionnelle à la dose de changements prolifératifs du foie, y compris la formation de nodules hyperplasiques et

			de carcinomes hépatocellulaires
Rat (30/sexe/gr.)	104 sem.	0, 10, 30, 100	Augmentation significative et proportionnelle à la dose d'adénomes bénins des cellules folliculaires thyroïdiennes; augmentation proportionnelle à la dose du poids du foie
Chien (2/sexe/gr.)	13 sem.	0, 12, 30, 70 (1 ^{re} à la 6 ^e sem.); 100 (7 ^e à la 9 ^e sem.); 250 (10 ^e à la 13 ^e sem.)	Aucun effet toxique n'a été associé au traitement.
Singe (12/sexe/gr.)	26 sem.	0, 125	Aucune modification ni tumeur n'a été associée au traitement.
Singe (4/sexe/gr.)	52 sem.	0, 20, 50, 125 (1 ^{re} à la 9 ^e sem.) 0, 20, 50, 250	Aucune tumeur n'a été associée au traitement. Augmentation du poids du foie après 1 an chez les mâles recevant la dose la plus forte. Présence accrue (proportionnelle à la dose) de tissu acineux dans les glandes mammaires des mâles
Canrénoate de potassium			
Rat (20 mâles et 25 femelles par groupe)	26 sem.	0, 10, 60, 360	Dose élevée : augmentation de l'albuminémie et de la protéinémie chez les femelles; hausse du taux d'ALAT chez les 2 sexes; hypertrophie de la thyroïde et de la surrénale; augmentation de l'hypertrophie des cellules FSH; tumeurs mammaires (4 femelles), adénome (1 rat), fibroadénome (1 rat), adénocarcinome (1 rat recevant la dose de 60 mg/kg)
Rat (28/sexe/gr.) (8/sexe/gr. sacrifiés à la 13 ^e sem.)	52 sem.	0, 30, 90, 270	Leucémie myéloïde touchant le sang périphérique et la moelle osseuse chez les 2 sexes; tumeurs mammaires chez 14 rates (dont 3 recevaient les doses moyennes et 8, la dose la plus forte)
Rat (50/sexe/gr.)	104 sem.	0, 20, 50, 125, 270	Leucémie myéloïde; tumeurs hépatiques, thyroïdiennes, testiculaires et mammaires
Chien (4/sexe/gr.)	26 sem.	0, 10, 45, 200	Hypertrophie des glandes mammaires avec sécrétion d'une substance laiteuse; augmentation du poids de l'utérus; prolifération des cellules hypophysaires produisant la prolactine; hyperplasie de l'endomètre; atrophie de la prostate et hyperplasie de la zone glomérulée de la surrénale

Le poids des vésicules séminales et de la prostate a été significativement réduit chez le rat, le chien et le singe. On a observé un arrêt du développement des testicules proportionnel à la dose chez les rats traités pendant 78 et 104 semaines, de même que chez les singes traités pendant 52 semaines.

Mutagénicité

Le canrénate de potassium n'a entraîné aucun effet mutagène au cours d'épreuves réalisées sur des échantillons de bactéries et de levure. Un tel effet a toutefois été observé lors de plusieurs épreuves in vitro réalisées sur des cellules mammaliennes, dont la plupart ont nécessité une activation métabolique. Dans un modèle mammalien in vivo, l'administration de doses de canrénate de potassium pouvant atteindre 270 mg/kg ne s'est pas révélée mutagène.

La fréquence de leucémie n'a pas été accrue chez des rats ayant reçu des doses de spironolactone pouvant atteindre 500 mg/kg/j pendant tout au plus 104 semaines.

Tératogénicité

Des études de tératogénicité ont été réalisées sur des souris, des rats et des lapins recevant la spironolactone par voie orale (doses de 0 à 50 mg/kg).

Au cours de ces études, la spironolactone n'a eu aucun effet sur les embryons des souris et des rates. Quelques effets tératogènes liés à la dose (hypoprolactinémie et diminution du poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales chez les mâles; augmentation de la sécrétion de l'hormone lutéinisante ainsi que du poids des ovaires et de l'utérus chez les femelles) ont été signalés lors d'une étude menée sur des rats recevant des doses de 50 et de 100 mg/kg/j. Une autre étude menée sur des rats recevant des doses de 200 mg/kg/j a fait état d'une féminisation des organes génitaux externes de fœtus mâles. Chez les lapins recevant la spironolactone à raison de 20 mg/kg/j (soit la dose maximale administrée), on a observé une réduction du taux de conception, une augmentation du taux de résorption et un moins grand nombre de naissances vivantes.

RÉFÉRENCES

1. Aronoff A, Nayarai I. Le traitement de l'ascite résistante des cirrhotiques. *L'Union médicale du Canada* 1974;103:2081-9.
2. Berg KJ, Gisholt K, Wideroe TE. Potassium deficiency in hypertensives treated with diuretics. Analysis of three alternative treatments by an oral test for potassium deficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:401-5.
3. Bravo EL, Dustan HP, Tarazi RC. Spironolactone as a non-specific treatment for primary aldosteronism. *Circulation* 1973;48:491-8.
4. Burden RP, Booth LJ, Aber GM. The diagnostic and therapeutic value of spironolactone in patients with systemic hypertension. *Nephron* 1972;9:171-88.
5. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A *et al.*: Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):304-10.
6. Cominos-Torres R, Ma L, Snyder PJ. Gynecomastia and semen abnormalities induced by spironolactone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:255-60.
7. Conn JW, Hinerman DL, Cohen EL. The effects of spironolactone upon adrenal function and morphology. Systemic effects of antihypertensive agents. (ed. Sambhi MP) *Symposia Specialists* 1976;359-82.
8. Douglas JG, Hollifield JW, Liddle GW. Treatment of low renin essential hypertension. Comparison of spironolactone and hydrochlorothiazide-triamterene combination. *J Am Med Assoc* 1974;227:518-21.
9. Eggert RC. Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. *Br Med J* 1970;4:401-3.
10. Fogel MR, Sawhrey VK, Neal EA *et al.*: Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 (suppl 1):73-80.
11. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D *et al.* Spironolactone metabolism steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:342-7.
12. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Med Assoc* 1973;225:40-3.

13. Henningsen NC. Single versus divided dose bioavailability of spironolactone in hypertensive patients. *Excerpta Medica* 1978;227-33.
14. Ibsen H. The effect of potassium chloride and spironolactone on thiazide induced potassium depletion in patients with essential hypertension. *Acta Med Scand* 1974;196:21-6.
15. Karim A. Spironolactone: Disposition, metabolism, pharmacodynamics and bioavailability. *Drug Metab Rev* 1978; 8:151-88.
16. Karlberg BE, Kagedal B, Tagler L, *et al.* Renin concentration and effects of propranolol and spironolactone in patients with hypertension. *Br Med J* 1976;1:251-4.
17. Kojima K, Yamamoto K, Fujioka H *et al.* Pharmacokinetics of spironolactone and potassium canrenoate in humans. *J Pharmacobio-Dyn* 1985;8:161-6.
18. Madwar KR. Comparison of single and divided dose therapy with spironolactone (ALDACTONE) in benign essential hypertension. *Curr Therap Res* 1980;27:190-6.
19. Manual MA, Beirne GJ, Wagnild JP *et al.* An effect of spironolactone on urinary acidification in normal man. *Arch Intern Med* 1974;134:472-4.
20. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM *et al.*: The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(4):333-9.
21. Overdiek HWPM, Hermans WAAJ, Markus FWHM. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Clin Pharmacol Therap* 1985;38:469-74.
22. Pitt B, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
23. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)). *Am J Cardiol* 1996; 78:902-7.
24. Ramsay LE and Hettiarachchi J: Spironolactone in thiazide-induced hypokalemia: variable response between patients. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11:153-8.
25. Sadikali F. Spironolactone and furosemide in cirrhosis with ascites. *Br J Clin Prac* 1973; 27:222-4.
26. Wirth KE, Frolich JC, Hollifield JW, *et al.* Metabolism of digitoxin in man and its modification by spironolactone. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;9:345-54.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ALDACTONE comprimés de spironolactone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit », et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ALDACTONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- ALDACTONE sert à traiter l'hypertension artérielle (*haute pression*) et la rétention liquidienne (œdème) causée par diverses affections, comme une maladie du cœur, une cirrhose du foie ou le syndrome néphrotique. Il est également utilisé pour traiter l'hyperaldostéronisme (production excessive d'aldostérone, hormone naturelle de l'organisme) et l'hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Les effets de ce médicament :

La spironolactone appartient à une classe de médicaments appelés *antagonistes des récepteurs de l'aldostérone*. Il agit en permettant aux reins d'éliminer l'excès d'eau et de sodium de l'organisme par le biais de l'urine, tout en réduisant la perte de potassium. Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre ALDACTONE tous les jours, même si vous vous sentez bien. N'arrêtez pas de prendre ALDACTAZIDE sans en parler d'abord à votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ALDACTONE si :

- vous êtes allergique à la spironolactone ou à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez d'une maladie du rein ou de la maladie d'Addison;
- vous avez un taux élevé de potassium (hyperkaliémie) dans le sang;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez, car ALDACTONE passe dans le lait maternel;
- vous prenez de l'éplérénone (INSPRA);
- vous prenez de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire pour empêcher la formation de caillots sanguins.

L'ingrédient médicinal :

La spironolactone

Les ingrédients non médicinaux:

Les comprimés ALDACTONE à 25 et à 100 mg contiennent les ingrédients suivants : sulfate de calcium, amidon de maïs, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, povidone, hypromellose, polyéthylène glycol 400, cire de carnauba, acide stéarique, opaspray M-1-2042 (comprimés à 25 mg seulement) et opaspray M-1-2668 (comprimés à 100 mg seulement).

La présentation :

ALDACTONE à 25 mg : Chaque comprimé pelliculé jaune clair, rond, biconvexe à odeur de menthe poivrée, portant l'inscription « ALDACTONE » et « 25 » d'un côté, et « SEARLE » et « 1001 » de l'autre, renferme 25 mg de spironolactone.

ALDACTONE à 100 mg : Chaque comprimé pelliculé sécable pêche, rond, biconvexe à odeur de menthe poivrée, portant l'inscription « ALDACTONE » et « 100 » d'un côté, et « SEARLE » et « 1031 » de l'autre (côté rainure), renferme 100 mg de spironolactone.

Les comprimés ALDACTONE sont dosés à 25 et à 100 mg, et offerts en flacons de 100.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Évitez les suppléments de potassium, les substituts de sel et les aliments riches en potassium (comme les bananes, les pruneaux, les raisins secs et le jus d'orange).

Consultez votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien AVANT de recevoir ALDACTONE si :

- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez ou avez déjà eu le lupus ou la goutte;
- vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, p. ex. : Aspirin, ibuprofène, (Advil, Motrin), naproxène (Aleve) et célécoxib (Celebrex);
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA; en général, le nom de l'ingrédient médicinal de ces médicaments se termine par « PRIL ») pour abaisser la tension artérielle;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA; en général, le nom de l'ingrédient médicinal de ces médicaments se termine par « SARTAN ») pour abaisser la tension artérielle;

- vous prenez du lithium pour traiter un trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif);
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez (Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par ALDACTONE, communiquez immédiatement avec votre médecin.);
- vous êtes un homme et présentez une sensibilité ou une enflure des tissus mammaires;
- vous devez subir une intervention chirurgicale, dentaire ou autre, et que vous recevrez un anesthésique; mentionnez au médecin ou au dentiste que vous prenez ALDACTONE.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets d'ALDACTONE sur vous. Des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une diminution de la dose, et peuvent parfois provoquer des chutes ou des fractures osseuses. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament. N'oubliez pas que l'alcool peut accentuer la somnolence causée par ce médicament.

RESTRICTIONS ALIMENTAIRES

Suivez bien les directives de votre médecin en ce qui concerne l'adoption d'une alimentation hyposodée (à faible teneur en sel) et d'un programme d'exercices quotidiens. Ne prenez pas de suppléments de sel contenant du potassium. Limitez votre consommation d'aliments et de boissons riches en potassium (comme les bananes, les prunes, les raisins secs et le jus d'orange); votre médecin vous indiquera en quelles quantités vous pouvez les consommer.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre ALDACTONE et d'autres substances médicamenteuses. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les médicaments en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ALDACTONE :

- Alcool, barbituriques (somnifères), narcotiques (médicaments puissants contre la douleur); ces substances peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements lorsqu'on se lève après avoir été en position assise ou couchée.
- Corticostéroïdes employés pour atténuer la douleur et l'enflure des articulations.
- Digoxine (médicament pour le cœur).

- Médicaments qui causent une hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang).
- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex., Aspirin, ibuprofène, naproxène et célécoxib).
- Autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques; s'ils sont pris en association avec ALDACTONE, ces médicaments peuvent provoquer une baisse trop importante de la tension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ALDACTONE est offert en comprimés à prendre par voie orale (par la bouche). Prenez-le exactement comme votre médecin vous l'a prescrit; n'en prenez pas plus, ni plus souvent. ALDACTONE est généralement pris 1 fois par jour au déjeuner, ou 2 fois par jour, au déjeuner et au dîner. Suivez les directives de votre médecin à la lettre s'il vous a prescrit une diète particulière.

Dose oubliée : Prenez la dose oubliée dès que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, attendez le moment de prendre celle-ci, et sautez la dose oubliée. Ne doublez pas la prochaine dose pour compenser la dose oubliée.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés ALDACTONE, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Appareil digestif : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, maux d'estomac, augmentation de volume des glandes dans la bouche, indigestion, sécheresse de la bouche, douleur abdominale et crampes.

Système nerveux central : étourdissements, sensation de picotements dans les doigts, maux de tête, impression que vous tournez ou que les objets environnants tournoient, sensation de fourmillement ou d'engourdissement et somnolence.

Appareil cardiovasculaire : basse tension artérielle en position debout (hypotension orthostatique); peut être aggravée par la prise d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques.

Hypersensibilité : fièvre, troubles respiratoires et réactions anaphylactiques.

Appareil locomoteur : crampes musculaires, spasmes, douleur, faiblesse et agitation.

Psyché : baisse de la libido.

Appareil reproducteur : Hommes : enflure des seins et difficulté à avoir une érection ou à la maintenir. Femmes : inconfort mammaire, menstruations irrégulières, parfois absentes, et saignements survenant après la ménopause.

Peau : saignement sous la peau et éruptions, taches rouges sur la peau.

Autres : soif, envie fréquente d'uriner et fatigue.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Comme ALDACTONE peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée (peut être aggravée par la prise d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques)	√		
	Baisse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	

Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, rougeur, démangeaisons intenses et sensation de brûlure, réactions anaphylactiques			√
	Trouble rénal : changement dans la fréquence des envies d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Hausse du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif	√		
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
	Confusion		√	
	Grossissement ou sensibilité mammaire chez l'homme		√	
	Fièvre	√		
	Vomissement de sang		√	
	Perte de poids rapide et excessive		√	
Essoufflement		√		

	Éruptions cutanées		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux		√	
	Ulcère à l'estomac (sensation de brûlure à l'abdomen, vomissements)		√	
	Troubles sanguins (baisse d'énergie, anémie sévère)		√	
	Douleur thoracique, difficulté à respirer			√
Rare	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
Très rare	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : réaction grave où la peau pèle, surtout dans la bouche et près des yeux			√
Fréquence inconnue	Anémie : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
	Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		√	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 25 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Gardez ALDACTONE hors de la vue et de la portée des enfants.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ALDACTONE, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au : 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 23 juillet 2015