

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats oedémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
 - . oedème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - . ascite cirrhotique,
 - . syndrome néphrotique,
 - . oedème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.

4.2 Posologie et mode d'administration

- **Traitement de l'hyperaldostéronisme** : le traitement usuel est de 300 mg par jour. Les doses seront adaptées en fonction de la réponse du malade.
- **Hypertension artérielle essentielle** : la dose initiale est de 50 mg par jour. Après 6 à 8 semaines de traitement, cette posologie sera augmentée si nécessaire à 75 mg par jour voire, après un nouveau palier de 6 à 8 semaines, à 100 mg par jour. A chaque étape, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, comme alternative à l'augmentation posologique, un autre antihypertenseur pourra être associé.
- **Etat oedémateux et ascite de l'insuffisance cardiaque** : la spironolactone peut être administrée seule ou associée à un autre diurétique. La dose habituelle quotidienne est de 50 à 100 mg en continu.

Dans les cas sévères, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg, la dose d'entretien se situant entre 50 à 150 mg par jour.

Ascite cirrhotique :

- . traitement d'attaque : 200 à 300 mg par jour,
- . traitement d'entretien : 50 à 150 mg par jour.

Dans les deux cas, les doses seront adaptées à la réponse diurétique et au bilan électrolytique du malade.

Syndromes néphrotiques : la dose moyenne est de 50 à 150 mg par jour.
Chez les enfants : 2 mg/kg en moyenne par 24 heures.

Oedèmes cycliques idiopathiques : 150 à 300 mg par jour au moment des poussées, puis 50 à 100 mg par jour en traitement d'entretien.

Myasthénie : 50 à 300 mg par jour en moyenne.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide,
- hyperkaliémie,
- stade terminal de l'insuffisance hépatique,
- hypersensibilité à la spironolactone,
- associations à d'autres diurétiques hyperkaliémiantes, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) (cf. rubrique 4.5).

Ce médicament est généralement déconseillé chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

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 hyperkaliémiantes, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (voir également rubriques 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 hyperkaliémiantes 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 hyperkaliémiantes, 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.

- Un bilan hépatique est indispensable chez les malades graves.

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

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

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

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie)

+ Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canrénate de potassium, triamtérène)

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

+ Sels de potassium

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

Associations déconseillées

+ Ciclosporine, tacrolimus

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

+ 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.

+ 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) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

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

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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 A.I.N.S). 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 (=1g par prise et/ou = 3g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3g 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.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses).

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et 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 l'enzyme 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).

+ 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/l (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromoles/litre) chez la femme.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

+ 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.

+ Diurétiques hypokaliémiants

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'E.C.G. et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

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 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, toutefois à fortes doses une féminisation des fœtus mâles a été décrite lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse.

En clinique, le risque n'est pas connu ; cependant, à ce jour, aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.

En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie foetoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Allaitement

La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :

- d'une diminution voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Au plan clinique

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone : son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant dans de rares cas elle peut persister.

D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique ont été rencontrés, il s'agit de :

- impuissance chez l'homme,
- troubles des règles chez la femme,
- intolérance digestive,
- éruption cutanée,
- somnolence,
- crampes des membres inférieurs.

Au plan biologique

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté.

4.9 Surdosage

Symptômes : somnolence, nausées et vomissements, diarrhée.
Les cas d'hyponatrémie ou d'hyperkaliémie sont rares.

Traitement :

- procéder à un lavage gastrique,
- corriger les éventuelles variations des électrolytes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

DIURETIQUE EPARGNEUR POTASSIQUE (C03DA01 : système cardio-vasculaire)

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.

Elle est rapidement transformée en métabolites sanguins, dont les deux principaux sont:

- la canrénone (ou aldadiène),

- le β OH thiométhyl dérivé, et plusieurs autres métabolites identifiés.

L'élimination de la spironolactone se fait par voie urinaire (31 pour cent en moyenne en 5 jours) et dans les fèces (22 pour cent en moyenne en 5 jours).

Les principaux métabolites urinaires sont :

- la canrénone, (ou aldadiène)
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6β OH sulfoxyde,
- le 6β OH thiométhyl dérivé,
- le 15α hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures, son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.

La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

5.3 Données de sécurité précliniques

La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en de nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7α thiospironolactone et le 7α thiométhylspironolactone.

Les tests de mutagénèse ont fourni des résultats divergents.

Certaines études de cancérogénèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 Avenue du Docteur Lannelongue
75014 PARIS

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

Lactose monohydraté.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE AVANT UTILISATION

MISES EN GARDE SPECIALES

Sportifs, attention, cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MEDICAMENT AUTORISE N_N

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

NUMERO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.