

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ

Comprimés de spironolactone et d'hydrochlorothiazide

Comprimés à 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide
et comprimés à 50 mg de spironolactone et 50 mg d'hydrochlorothiazide pour la voie orale

USP

Antagoniste de l'aldostérone / diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 28 juin 2011

Date de révision :
Le 20 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264744

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09/2022
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Cas particuliers	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1 Interactions médicamenteuses graves	22
9.3 Interactions médicament-comportement	22
9.4 Interactions médicament-médicament	22
9.5 Interactions médicament-aliments	29

9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	29
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d'action	30
10.2	Pharmacodynamique	30
10.3	Pharmacocinétique	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Études cliniques par indication	37
14.3	Étude de biodisponibilité comparative	37
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	45
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les associations médicamenteuses à doses fixes ne sont pas indiquées comme traitement initial. La dose de chaque composant doit d'abord être ajustée individuellement, et si les doses jugées nécessaires chez un patient correspondent aux teneurs de l'association fixe, l'emploi de cette dernière peut faciliter la prise en charge du patient. Toutefois, s'il faut ajuster la dose au cours du traitement d'entretien, il est alors préférable d'avoir recours aux principes actifs individuels de l'association médicamenteuse.

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (spironolactone et hydrochlorothiazide) est indiqué pour les affections suivantes :

- **Patients atteints de troubles œdémateux**

Insuffisance cardiaque : Pour traiter l'œdème et la rétention sodée, si le patient ne tolère pas d'autres mesures thérapeutiques ou s'il n'y répond que partiellement. Pour traiter une hypokaliémie imputable à un diurétique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque quand les autres mesures sont jugées inadéquates. Pour traiter des patients atteints d'insuffisance cardiaque et mis sous digitaline, quand les autres mesures sont jugées insuffisantes ou inadéquates.

Cirrhose du foie accompagnée d'œdème et/ou d'ascite : Le taux d'aldostérone peut être exceptionnellement élevé dans ces cas. TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est indiqué pour le traitement d'entretien, en association avec le repos au lit et la restriction de l'apport hydrosodé.

Syndrome néphrotique : TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut être administré aux patients néphrotiques qui ne répondent pas au traitement par un glucocorticoïde ni aux autres traitements diurétiques. On n'a toutefois pas établi si la spironolactone et l'hydrochlorothiazide modifient le processus pathologique sous-jacent.

- **Hypertension essentielle**

Pour traiter les patients qui présentent une hypertension essentielle quand les autres mesures sont jugées insuffisantes ou inadéquates. Pour traiter l'hypokaliémie provoquée par un diurétique administré à des patients hypertendus, quand les autres mesures sont jugées inadéquates.

1.1 Enfants

- Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

- Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique et/ou rénale (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et Fonction rénale*).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la spironolactone, aux diurétiques thiazidiques ou à l'un des ingrédients du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Allergie aux dérivés des sulfamides.
- Anurie.
- Maladie d'Addison.
- Insuffisance rénale aiguë ou dysfonctionnement rénal grave (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyperkaliémie.
- Hypercalcémie.
- Femmes enceintes (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse*).
- Femmes qui allaitent (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.2 Allaitement*).
- Utilisation concomitante d'éplérénone (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Hyperkaliémie et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).
- Utilisation concomitante d'héparine ou d'une héparine de bas poids moléculaire (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Hyperkaliémie et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).
- Affection hépatique grave ou évolutive.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On a observé un effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide (*voir* [9.5 Interactions médicament-aliments](#)). Un ajustement de la dose peut être à envisager.

Pour établir la posologie optimale, la dose de chaque composant doit d'abord être ajustée.

Le traitement doit se poursuivre pendant 2 semaines avant qu'on puisse en évaluer pleinement l'efficacité.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Œdème chez l'adulte (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose hépatique ou syndrome néphrotique) : Une dose quotidienne de 2 à 4 comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg) ou de 1 ou 2 comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg), en prise unique ou en prises fractionnées convient à la plupart des patients. Toutefois, cette dose peut aller de 2 à 8 comprimés par jour dans le cas de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg), ou encore de 1 à 4 comprimés dans le cas de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg).

Œdème chez l'enfant : La dose d'entretien quotidienne habituelle de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ doit fournir de 1,65 à 3,3 mg de spironolactone par kilogramme de poids corporel.

Hypertension essentielle : Une dose quotidienne de 2 à 4 comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg) ou de 1 ou 2 comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg), en prise unique ou en prises fractionnées, convient à la plupart des patients. Toutefois, cette dose peut aller de 2 à 8 comprimés par jour dans le cas de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg), ou encore de 1 à 4 comprimés dans le cas de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg).

Étant donné que TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ potentialise l'action des autres

antihypertenseurs, les ganglioplégiques en particulier, on doit diminuer la posologie de ces médicaments d'au moins 50 % quand on ajoute TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ au traitement.

4.4 Administration

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ se prend par voie orale, avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, le patient doit sauter la dose omise et prendre la dose suivante en suivant l'horaire habituel. Il ne doit pas doubler pas la dose.

5 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, d'altération de la conscience, de coma, de diarrhée ou d'éruptions maculopapuleuses ou érythémateuses. Ces symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. L'hyperkaliémie peut être exacerbée. Des cas de purpura thrombocytopénique et de granulopénie ont été signalés à la suite d'un traitement par diurétique thiazidique.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique. Aucun effet toxique persistant ne s'est produit ni n'est anticipé. On doit cesser l'administration de spironolactone/hydrochlorothiazide et limiter l'apport de potassium (y compris de potassium alimentaire).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : <ul style="list-style-type: none">▪ 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide▪ 50 mg de spironolactone	Arôme naturel de menthe poivrée en poudre, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

	et 50 mg d'hydrochlorothiazide	Les comprimés à 25 mg de spironolactone et à 25 mg d'hydrochlorothiazide renferment également les colorants suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium.
--	--------------------------------	--

Présentation

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ à 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide :

Un comprimé de couleur ivoire, rond, biconvexe, à odeur de menthe poivrée, portant les inscriptions 25 et 25 de part et d'autre de la rainure horizontale sur un côté et **novo** sur l'autre, contient 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Offert en flacons de 100 comprimés.

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ à 50 mg de spironolactone et 50 mg d'hydrochlorothiazide :

Un comprimé de couleur blanche, rond, biconvexe, à odeur de menthe poivrée, portant les inscriptions 50 et 50 de part et d'autre de la rainure horizontale sur un côté et **novo** sur l'autre, contient 50 mg de spironolactone et 50 mg d'hydrochlorothiazide.

Offert en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Suppléments de potassium (K⁺) : Le patient traité par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ 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 pouvant parfois causer des chutes ou des fractures.

Carcinogénèse et mutagenèse

Potentiel tumorigène : Les études de toxicité chronique ont montré que la spironolactone est tumorigène chez le rat. 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.

Cancer de la peau autre que le mélanome : Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire ou carcinome spinocellulaire) a été signalé à la suite d'un traitement par l'hydrochlorothiazide dans certaines études épidémiologiques. Une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide pourrait faire augmenter ce risque (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme menant au cancer de la peau autre que le mélanome (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide*).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. Il faut leur conseiller d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement à leur professionnel de la santé toute nouvelle lésion suspecte ou toute transformation des lésions existantes. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter les appareils de bronzage et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un facteur de protection solaire (FPS) de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de réduire au minimum les risques de cancer de la peau.

Un agent autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être envisagé pour les patients exposés à un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant, etc.) (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*).

Appareil cardiovasculaire

Une hypotension orthostatique peut se produire et peut être aggravée par la prise d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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.

Système endocrinien/métabolisme

Gynécomastie : Comme l'emploi de la spironolactone peut causer de la gynécomastie, les

professionnels de la santé doivent être à l'affût de cet effet indésirable. L'apparition de gynécomastie, habituellement réversible à l'arrêt du traitement, semble liée à la posologie et à la durée du traitement. En cas de gynécomastie, on doit cesser l'administration du médicament. 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 atteints d'insuffisance hépatique aiguë, 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 l'association spironolactone et hydrochlorothiazide.

Alcalose hypochlorémique : L'alcalose hypochlorémique est peu fréquente et rarement grave. Un régime hyposodé excessif peut nuire au traitement. Un apport équilibré de sodium et de chlorure empêchera une carence en chlorure. Celle-ci peut être corrigée par l'administration de chlorure d'ammonium (sauf en présence d'une affection rénale ou hépatique).

Chez quelques patients sous traitement thiazidique de longue durée, on a noté des altérations pathologiques des parathyroïdes et, par conséquent, une hypercalcémie et une hypophosphatémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les concentrations sanguines d'acide urique. Chez les patients atteints d'hyperuricémie ou ayant des antécédents de goutte, les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence, car ils peuvent provoquer des crises de goutte. Un réglage de la dose du médicament administré contre la goutte peut s'avérer nécessaire.

Chez les patients diabétiques et prédiabétiques, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la glycémie. Un ajustement de la dose d'insuline ou des hypoglycémifiants peut s'avérer nécessaire.

Systeme sanguin et lymphatique

Équilibre électrolytique : En raison de l'effet diurétique de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, 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'hyponatémie 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 TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ 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 d'un apport excessif de potassium, particulièrement chez les insuffisants rénaux, les patients âgés et les diabétiques. On ne devrait donc ordinairement pas administrer de suppléments de potassium avec TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ. TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ ne doit pas être administré avec d'autres diurétiques d'épargne potassique. L'association spironolactone et hydrochlorothiazide a été associée à une hyperkaliémie grave lorsqu'elle a été administrée avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), un anti-inflammatoire non stéroïdien, un antagoniste de l'angiotensine II ou encore avec d'autres inhibiteurs de l'aldostérone, même en présence d'un diurétique (*voir 9 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 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 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 TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ 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 concernant les patients dont la créatininémie est $> 2,5$ mg/dL ou chez qui l'on a observé une hausse récente de la créatininémie > 25 %. 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, 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 TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, 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, tous les mois pendant les trois premiers mois, tous les trois mois pendant un an, puis tous les six mois.

L'hyperkaliémie peut être maîtrisée sans délai par l'injection intraveineuse rapide d'une solution 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 pourra être répétée au

besoin. On doit cesser d'administrer TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ et limiter l'apport de potassium (y compris de potassium d'origine alimentaire).

b) Hypokaliémie

En présence de cirrhose grave ou d'administration concomitante de diurétiques de l'anse, de glucocorticoïdes ou de corticotrophine, une hypokaliémie peut se manifester, surtout en cas de diurèse rapide. On doit surveiller le taux de potassium sérique lors de l'emploi concomitant d'autres médicaments (comme les aminosides, la cisplatine, le foscarnet et l'amphotéricine B) connus pour augmenter le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.

Le traitement digitalique peut accentuer les effets métaboliques de l'hypokaliémie, surtout ceux qui affectent l'activité myocardique. En cas d'hypokaliémie, il faut interrompre le traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ et opter pour un des traitements suivants :

1. administration d'hydrochlorothiazide seul, associé à un supplément potassique au besoin, ou
2. administration de spironolactone seule.

c) Hyponatrémie

Pendant l'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, il faut surveiller attentivement les patients présentant une déplétion sodée et vérifier avec soin tout signe de déséquilibre électrolytique.

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, administré en concomitance 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.

Le traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut provoquer un véritable syndrome de déplétion sodée, qui se manifeste par une confusion mentale croissante semblable à celle qu'on observe dans les cas de coma hépatique. Ce syndrome diffère de l'hyponatrémie de dilution par le fait qu'il n'y a pas de rétention aqueuse évidente. Dans ce cas, on doit interrompre le traitement diurétique et administrer du sodium.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonctionnement hépatique : TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ doit être utilisé avec prudence chez les sujets qui présentent un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré, car tout déséquilibre électrolytique risque de précipiter la survenue d'un coma hépatique. Dans le traitement de l'œdème ou de l'ascite dus à une cirrhose et nécessitant de fortes doses de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, il est conseillé de réduire la posologie avant que la diurèse ne soit complète, afin d'éviter la déshydratation. En cas de confusion mentale, interrompre temporairement l'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ.

Systeme immunitaire

On a rapporté des cas d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé imputable à l'emploi de dérivés des sulfamides, y compris des diurétiques thiazidiques (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Surveillance et examens de laboratoire

Généralités : Le traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut entraîner une augmentation passagère de l'azote uréique du sang, particulièrement chez les patients présentant une hyperazotémie au début du traitement. Il semble que cet effet procède d'un phénomène de concentration plutôt que d'une toxicité rénale, car une fois l'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ interrompue, l'azote uréique du sang retourne à la normale. Une augmentation progressive de l'azote uréique du sang peut être un signe de dysfonctionnement rénal préexistant.

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

On cessera 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, qui utilise une technique fluorométrique. Aucune interférence n'a été observée quand on utilise une technique de dosage par compétition protéique ou par radio-immunologie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent faire baisser la concentration d'iode protéique sérique, sans entraîner de signes d'un dysfonctionnement thyroïdien.

Le traitement thiazidique peut entraîner une hausse des taux de cholestérol et de triglycérides.

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

Systeme nerveux

De façon générale, le lithium ne doit pas être administré en concomitance avec un diurétique. Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui accroît les risques de toxicité du lithium. On a observé des cas d'insuffisance rénale aiguë, parfois mortels. Il peut être nécessaire de régler la dose de lithium (*voir 9 INTERACTIONS*).

MÉDICAMENTEUSES).

Fonction visuelle

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire : Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes de ces manifestations, qui comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle, une vision floue ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut causer une cécité définitive.

La première chose à faire est d'interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager un traitement médical prompt ou une intervention chirurgicale rapide si la pression intraoculaire demeure non maîtrisée. Parmi les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu, on compte les antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence en présence d'une néphropathie. Chez les patients présentant une néphropathie, les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hyperazotémie. Ces médicaments peuvent produire un effet cumulatif en présence d'une insuffisance rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité :** La spironolactone a entraîné une baisse de la fertilité chez les souris femelles et a prolongé le cycle œstral des rates (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cutané

Photosensibilité : Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Spironolactone

Aucune étude n'a été menée auprès de femmes enceintes.

La spironolactone et ses métabolites traversent la barrière placentaire et ont été décelés dans le cordon ombilical.

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. Chez la progéniture de rates exposées à la spironolactone, on a constaté l'apparition d'effets liés à la dose qui ont persisté jusqu'à l'âge adulte (diminution du taux de prolactine dans le plasma 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.

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le sang du cordon ombilical. On possède peu de données sur l'administration de diurétiques thiazidiques pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Compte tenu du mode d'action pharmacologique des diurétiques thiazidiques, leur utilisation durant les deuxième et troisième trimestres pourrait diminuer la perfusion placentaire, augmenter l'inertie utérine et inhiber les contractions, ainsi qu'avoir des effets sur le fœtus ou le nouveau-né tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique ou une thrombopénie.

Les diurétiques thiazidiques ne doivent pas être utilisés pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie étant donné qu'ils risquent de causer une diminution du volume plasmatique et une hypoperfusion placentaire.

Les diurétiques thiazidiques ne doivent pas servir à traiter l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares situations où aucun autre traitement ne peut être administré.

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est contre-indiqué pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Spironolactone

On retrouve la canrénone, un métabolite important (et actif) de la spironolactone, dans le lait maternel humain.

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait chez la femme. Lorsqu'ils sont administrés à forte dose, ils peuvent causer une diurèse intense susceptible d'inhiber la production de lait. L'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est contre-indiquée durant l'allaitement. Il convient d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. Étant donné que les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel, certaines des réactions indésirables qu'ils provoquent, comme l'hyperbilirubinémie, la thrombopénie, de même qu'un dérèglement du métabolisme glucidique, peuvent se manifester chez le nouveau-né.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique et/ou rénale ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et Fonction rénale](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la gynécomastie et les symptômes digestifs. Généralement, les effets indésirables de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide sont réversibles à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, la gynécomastie peut persister de façon plus ou moins prononcée.

A. Spironolactone

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'emploi de la spironolactone sont la gynécomastie et les symptômes digestifs. Les effets indésirables suivants ont été associés à la prise de spironolactone :

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : malaise.

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 : toxicité cholestatique/hépatocellulaire mixte (parfois mortelle).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déséquilibre électrolytique (alcalose hypochlorémique, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Équilibre électrolytique](#)).

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : spasmes musculaires, rhabdomyolyse, myalgie, faiblesse.

Troubles psychiatriques : état confusionnel, troubles de la libido.

Troubles du système nerveux : ataxie, céphalées, somnolence, étourdissements, léthargie.

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme](#)), dysfonction érectile, incapacité d'avoir une érection ou de la maintenir, sperme anormal (diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité), menstruations irrégulières, aménorrhée, saignements postménopausiques, tumeur bénigne du sein, douleurs mammaires, cancer du sein (y compris chez des patients de sexe masculin).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, alopecie, hypertrichose.

B. Hydrochlorothiazide

Troubles de l'appareil cardiovasculaire : hypotension orthostatique (peut être aggravée par la prise d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques).

Troubles du système nerveux central : étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalées, xanthopsie.

Troubles oculaires : myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).

Troubles gastro-intestinaux : anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, ictère (par cholostase intrahépatique), pancréatite aiguë, sialadénite.

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie, purpura thrombocytopénique, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique.

Troubles du système immunitaire : purpura (y compris le purpura thrombocytopénique), photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angéite nécrosante, prurit, érythème polymorphe, détresse respiratoire, y compris la pneumonite et l'œdème pulmonaire, la fièvre, les réactions anaphylactiques.

Divers : spasmes musculaires, faiblesse, agitation, rétention azotée, hypokaliémie, hyperglycémie, glycosurie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperuricémie, vision trouble passagère, alopécie.

Généralement, les effets indésirables de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide sont réversibles à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, la gynécomastie peut persister de façon plus ou moins prononcée.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Cancer de la peau autre que le mélanome : Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que l'utilisation prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide peut accroître le risque de carcinome spinocellulaire ou de carcinome basocellulaire. Une revue systématique et une méta-analyse effectuées par Santé Canada suggèrent, bien que le degré d'incertitude soit important, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 % : 112-133) de carcinome spinocellulaire pour 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 % : 24-37) de carcinome basocellulaire pour 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Troubles oculaires : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (fréquence inconnue).

Le tableau 2 fait état des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les pourcentages indiqués représentent le nombre de manifestations indésirables signalées par 100 années-patients d'exposition aux comprimés de spironolactone/hydrochlorothiazide. En outre, le lien de causalité entre ces manifestations et la prise de comprimés de spironolactone/hydrochlorothiazide n'a pas été clairement établi.

Tableau 2 – Déclarations spontanées de manifestations indésirables graves signalées après la commercialisation du produit

<i>Manifestation indésirable</i>	<i>Fréquence estimée des déclarations</i>			
	<i>Fréquentes ≥ 1%</i>	<i>Peu fréquentes < 1 % et ≥ 0,1%</i>	<i>Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %</i>	<i>Très rares < 0,01 %</i>
Troubles sanguins et lymphatiques				
Thrombopénie				X
Agranulocytose				X
Anémie				X
Leucopénie				X
Troubles cardiaques				
Bradycardie (n = 2)				X
Infarctus du myocarde*				X
Tachycardie (n = 1)				X
Arythmie*				X
Bloc auriculoventriculaire*				X
Fibrillation auriculaire*				X
Bloc de branche, bloc de branche droite*				X
Insuffisance cardiaque (± congestive) (n = 1)				X
Insuffisance ventriculaire droite*				X
Torsades de pointes*				X
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige				X
Troubles endocriniens				
Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (n = 2)				X
Anomalie de l'hormone antidiurétique*				X
Hyperthyroïdie*				X
Troubles gastro-intestinaux				
Vomissements				X
Nausée				X
Diarrhée				X
Pancréatite aiguë (nécrosante, récidivante)				X
Douleur abdominale				X
Hémorragie digestive (hémorragie rectale)				X
Constipation				X
Méléna				X
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Malaise				X
Asthénie				X
Pyrexie				X
Douleur thoracique				X
Œdème (périphérique + autre)				X
Mort subite (n = 1)*				X

Tableau 2 – Déclarations spontanées de manifestations indésirables graves signalées après la commercialisation du produit

<i>Manifestation indésirable</i>	<i>Fréquence estimée des déclarations</i>			
	<i>Fréquentes ≥ 1%</i>	<i>Peu fréquentes < 1 % et ≥ 0,1%</i>	<i>Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %</i>	<i>Très rares < 0,01 %</i>
Troubles hépatobiliaires				
Ictère				X
Cholestase				X
Hépatite*				X
Hépatomégalie*				X
Stéatose, nécrose ou insuffisance hépatique (signalée 1 fois chacune)				X
Infections et infestations*				
Pneumonie*				X
Otite moyenne				X
Anomalies des épreuves de laboratoire				
Perte de poids*				X
Augmentation du taux de créatinine dans le sang*				X
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase*				X
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase*				X
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase*				X
Augmentation du taux de transaminases*				X
Prise de poids en raison de l'augmentation de l'œdème périphérique* (après le passage au produit générique)				X
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité				X
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyponatrémie				X
Hypomagnésémie				X
Hyperkaliémie				X
Hypochlorémie				X
Hypercalcémie				X
Déshydratation				X
Diminution de l'appétit				X
Acidose métabolique				X
Hypertrophie du tissu adipeux abdominal (après 1 an de traitement)*				X
Hypoglycémie*				X
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif				
Rhabdomyolyse*				X
Myalgie, faiblesse musculaire				X
Lupus érythémateux disséminé				
Néoplasie bénigne, maligne et non précisée (y compris les kystes et les polypes)				
Cancer du sein (femmes, hommes)				X
Tumeur maligne (n = 2) :				X
Fibrome utérin*				X
Cancer du pancréas (n = 1)				X
Cancer du foie métastatique (n = 1)				X
Tumeur maligne du poumon*				X

Tableau 2 – Déclarations spontanées de manifestations indésirables graves signalées après la commercialisation du produit

<i>Manifestation indésirable</i>	<i>Fréquence estimée des déclarations</i>			
	<i>Fréquentes ≥ 1%</i>	<i>Peu fréquentes < 1 % et ≥ 0,1%</i>	<i>Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %</i>	<i>Très rares < 0,01 %</i>
Lymphome				X
Troubles du système nerveux				
Somnolence				X
Étourdissements/troubles de l'équilibre				X
Coma (y compris le coma hépatique) (n = 1)				X
Perte (n = 1)/altération*/diminution* de la conscience				X
Syncope*				X
Convulsions (n = 1)				X
Accident/trouble vasculaire cérébral*				X
Œdème cérébral*				
Paresthésie				
Troubles psychiatriques				
Confusion				X
Désorientation				X
Dépression (n = 1)				X
Agressivité*				X
Agitation*				X
Anomalies comportementales*				X
Tentative de suicide (n = 1)*				X
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale (aiguë, chronique)				X
Dysfonctionnement rénal				X
Néphrite tubulo-interstitielle*				X
Oligurie (n = 1)				X
Anurie*				X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée				X
Fibrose pulmonaire (n = 1)				X
Insuffisance respiratoire*				X
Embolie pulmonaire (n = 1)				X
Œdème pulmonaire*				X
Pneumopathie interstitielle*				X
Toux*				X
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Purpura				X
Prurit				X
Éruption maculopapuleuse ou érythémateuse				X
Réaction de photosensibilité				X
Dermatite bulleuse*				X
Eczéma*				X
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse/éruption*				X
Pemphigoïde*				X
Troubles vasculaires				
Hypotension orthostatique				X
Hypotension				X

Tableau 2 – Déclarations spontanées de manifestations indésirables graves signalées après la commercialisation du produit

<i>Manifestation indésirable</i>	<i>Fréquence estimée des déclarations</i>			
	<i>Fréquentes ≥ 1%</i>	<i>Peu fréquentes < 1 % et ≥ 0,1%</i>	<i>Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %</i>	<i>Très rares < 0,01 %</i>
Collapsus circulatoire*				X
Artériosclérose (n = 1)				X
Choc hémorragique (n = 1)*				X
Hémorragie (n = 1)				X

Source : Données d'IMS sur l'exposition au médicament du 2^e trimestre de 1998 au 1^{er} trimestre de 2010; rapport cumulatif sur la spironolactone/les diurétiques thiazidiques (période du 10 novembre 1960 au 9 novembre 2009).

* Les manifestations marquées d'un astérisque (*) n'ont pas été signalées avec l'association spironolactone et hydrochlorothiazide, mais l'ont été cependant avec d'autres médicaments renfermant une association de spironolactone et d'un diurétique thiazidique (spironolactone/butizide et spironolactone/hydrofluméthiazide).

n = nombre

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est contre-indiqué dans les cas suivants :

- en association avec l'éplérénone (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Hyperkaliémie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*);
- en association avec l'héparine ou l'héparine de bas poids moléculaire (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Hyperkaliémie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

Éviter les suppléments potassiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en

cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	E	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.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	On doit surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (insuline et hypoglycémiants oraux)	EC	L'hyperglycémie causée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose. Les besoins en insuline de même que la dose des hypoglycémiants peuvent augmenter, diminuer ou demeurer inchangés. On a noté un érythème polymorphe lors de l'administration concomitante de glibenclamide et de l'association spironolactone et hydrochlorothiazide.	On doit surveiller la glycémie, administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour maintenir une concentration sérique adéquate, et régler la posologie des antidiabétiques au besoin. Hyperglycémie et glycosurie peuvent se manifester en cas de diabète latent.
Médicaments anticancéreux, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	E	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques et d'agents cytotoxiques peut réduire l'excrétion rénale de ces derniers et en accroître les effets myélosuppresseurs.	On doit surveiller de près les paramètres hématologiques chez les patients qui reçoivent ces agents en association. Il peut être nécessaire de régler la dose des agents cytotoxiques.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antipyrine	---	La spironolactone peut stimuler la biotransformation de l'antipyrine.	
Atorvastatine* + furosémide + ASA	---	Des cas d'hépatite, de pancréatite et de mortalité ont été signalés lors de l'emploi concomitant de ces substances avec l'association spironolactone et hydrochlorothiazide.	
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine, colestipol et chlorure d'ammonium)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans le tube digestif et en diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %. 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.	On doit administrer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires, et maintenir une séquence d'administration constante. Il faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium ou de vitamine D	E	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium par les os.	On doit surveiller la calcémie, surtout en cas de prise concomitante de fortes doses d'un supplément de calcium. Une diminution de la dose ou l'arrêt du supplément de calcium et/ou de vitamine D peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	E	La carbamazépine peut provoquer une hyponatrémie d'importance clinique. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et de	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		carbamazépine peut aggraver l'hyponatémie.	
Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH)	T	L'administration concomitante 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.
Digoxine	EC	<p>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.</p> <p>Les perturbations électrolytiques causées par les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque d'intoxication par la digoxine, laquelle peut provoquer une arythmie mortelle.</p>	<p>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. Deux mécanismes d'interaction sont possibles : a) la spironolactone et ses métabolites exercent une interférence sur les épreuves de radio-immunos dosage de la digoxine; ou b) modifient la pharmacocinétique de la digoxine. La survenue de l'un et/ou l'autre de ces processus peut compliquer l'interprétation des concentrations sériques de digoxine.</p> <p>La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Il faut surveiller de près les</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			concentrations d'électrolytes et de digoxine. Administer un supplément de potassium ou régler la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Diurétiques et antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et inhibiteurs directs de la rénine). Des cas d'hyperkaliémie ont été reliés à l'utilisation d'IECA, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antagonistes de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de l'aldostérone en association avec la spironolactone.	On recommande de réduire la dose des agents administrés. En particulier, la dose d'agents ganglioplégiques doit être réduite d'au moins 50 % quand on ajoute TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ au schéma thérapeutique.
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.	
Médicaments qui ont un effet sur la motilité gastro-intestinale (p. ex. anticholinergiques tels que l'atropine et prokinétiques tels que la métoclopramide et	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la diminution de la motilité et de la vidange gastriques. Inversement, les agents qui favorisent la motilité gastro-intestinale peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un ajustement de la dose du diurétique thiazidique peut être nécessaire.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
la dompéridone)			
Éplérénone	---	Des cas d'hyperkaliémie grave ont été associés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'aldostérone et de spironolactone.	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques et inhibiteurs de la xanthine-oxidase)	T, ECR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un réglage de la dose des médicaments contre la goutte peut être nécessaire.
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.	
Lithium*	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui accroît les risques de toxicité du lithium. Le traitement concomitant par la spironolactone et l'hydrochlorothiazide en comprimés a été associé à une insuffisance rénale aiguë, parfois mortelle.	En règle générale, l'emploi concomitant de lithium et de diurétiques thiazidiques est déconseillé. Si l'on juge qu'une telle association est nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller sa concentration sérique de près.
Norépinephrine	---	L'hydrochlorothiazide et la spironolactone réduisent tous deux la réponse vasculaire à la norépinephrine.	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 TEVA- SPIRONOLACTONE/HCTZ.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			Il faut envisager l'interruption du traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ avant de procéder à une chirurgie non urgente.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	<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>La rétention hydrosodée causée par les AINS s'oppose aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales causée par un AINS et entraînant la réduction du flux sanguin rénal, accompagnée d'une baisse du taux de filtration glomérulaire induite par un diurétique thiazidique, peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement à risque.</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 les patients hypertendus.</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 ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.</p>
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le	T, E	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et de carbamazépine peut aggraver l'hyponatrémie.	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
citalopram, l'escitalopram, la sertraline)			
Myorelaxants dérivés du curare (p. ex. la tubocurarine)	E	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants, dont les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une augmentation des concentrations sériques de topiramate.	On doit surveiller les concentrations de potassium et de topiramate. Utiliser un supplément de potassium ou régler la dose de topiramate, au besoin.

* Mortalité

Légende : E = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Éviter les substituts de sel et les aliments riches en potassium.

La prise d'aliments a augmenté la vitesse d'absorption (C_{max}) de la spironolactone, ainsi que l'exposition (ASC) à la spironolactone et à son métabolite actif, la canrénone, après l'administration d'une dose de 200 mg de spironolactone (2 comprimés de 100 mg). En effet, dans une étude menée 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 portée clinique de cette exposition accrue n'a pas été étudiée. Toutefois, si l'on administre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ avec de la nourriture, on doit surveiller les patients, afin de déceler tout signe pouvant être associé à une exposition excessive, comme une augmentation de la kaliémie et d'autres symptômes graves (*voir 5 SURDOSAGE*), surtout chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal et/ou hépatique, les femmes enceintes ou qui allaitent et les patients âgés.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il faut interrompre le traitement thiazidique avant de procéder à des épreuves de la fonction parathyroïdienne. Les diurétiques thiazidiques peuvent également faire baisser la concentration d'iode protéique sérique, sans entraîner de signes d'un dysfonctionnement thyroïdien. Il a été démontré que l'hydrochlorothiazide est efficace pour augmenter le taux de captage de l'iode ^{131}I après 24 heures ainsi que la dose de ^{131}I absorbée par le tissu thyroïdien résiduel.

La littérature médicale mentionne plusieurs cas d'interférence possible de la spironolactone ou de ses métabolites avec les dosages radio-immunologiques de la digoxine. De 2 à 24 heures après l'administration concomitante de spironolactone et de digoxine chez des volontaires sains, les concentrations de spironolactone étaient multipliées par 2 à 4. On a également noté une hausse des taux de digoxine lors de l'administration concomitante avec la spironolactone. Il convient donc d'ajuster la posologie de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ et celle de la digoxine, puis d'assurer la surveillance de l'innocuité.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (spironolactone et hydrochlorothiazide) est une association de deux diurétiques ayant des mécanismes et des sites d'action différents, mais complémentaires; il offre donc des effets diurétiques et antihypertenseurs additifs. De plus, la spironolactone contribue à réduire au minimum la perte de potassium que peut provoquer le composé thiazidique. En tant qu'antagoniste pharmacologique spécifique de l'aldostérone, la spironolactone a un effet diurétique; elle 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. L'hydrochlorothiazide favorise l'excrétion de sodium et d'eau en inhibant principalement leur réabsorption dans la branche corticale large du tube rénal distal.

La spironolactone et l'hydrochlorothiazide diminuent tous deux la quantité de sodium échangeable, le volume plasmatique, le poids corporel et la tension artérielle. Les effets diurétiques et antihypertenseurs de la spironolactone et de l'HCTZ sont potentialisés lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

10.2 Pharmacodynamique

La spironolactone est efficace pour abaisser la tension artérielle systolique et diastolique chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primitif. Elle 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.

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée pour évaluer l'association de spironolactone et d'hydrochlorothiazide. Cela dit, chaque composé de cette association a individuellement fait l'objet d'études pharmacocinétiques.

L'effet de l'hydrochlorothiazide commence à se faire sentir le jour même de son administration, tandis que l'effet maximal de la spironolactone ne se manifeste que le troisième jour.

Après l'administration par voie orale de 500 mg de spironolactone (après ajustement posologique) chez cinq hommes volontaires sains à jeun, la radioactivité totale dans le plasma a atteint sa valeur maximale après 25 à 40 minutes. Bien que la biodisponibilité absolue de la spironolactone n'ait pas été déterminée, l'ampleur de l'absorption a été estimée à 75 %; 53 % de la dose a été éliminée dans l'urine sur une période de six jours, et 20 % de la dose a été éliminée dans la bile. La spironolactone est métabolisée rapidement et de façon importante en plusieurs métabolites, dont la canrénone et la 7-thiométhylspironolactone (qui contient du soufre), toutes deux actives sur le plan pharmacologique. Environ 25 à 30 % de la dose administrée est transformée en canrénone, dont la concentration sérique atteint un maximum de 2 à 4 heures après l'administration d'une dose orale unique de spironolactone. Lorsqu'on fait varier cette dose unique de 25 à 200 mg, on observe une relation pratiquement linéaire entre la dose de spironolactone et la concentration plasmatique de la canrénone.

La diminution des concentrations plasmatiques de canrénone présente deux phases distinctes : la première, plus rapide, dure de 3 à 12 heures et la deuxième, de 12 à 96 heures. Les données concernant la clairance de la canrénone, après l'administration de plusieurs doses de spironolactone, révèlent que l'accumulation de canrénone dans l'organisme serait moins importante après une prise unique de 100 mg/j qu'après 4 prises quotidiennes de 25 mg. La spironolactone et la canrénone se fixent toutes deux aux protéines plasmatiques dans une proportion de plus de 90 %.

L'administration avec des aliments, comparativement à la prise à jeun, a entraîné une exposition plus importante à la spironolactone et à ses métabolites. Par suite de l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de spironolactone à neuf volontaires sains, l' $ASC_{(0-24)}$ moyenne (\pm É.-T.) de la spironolactone a augmenté, passant de 288 ± 138 (à jeun) à 493 ± 105 $ng \cdot mL^{-1} h$. L' $ASC_{(0-24)}$ des différents métabolites a pour sa part augmenté par un facteur de 1,45, de 1,22 et de 1,41 dans le cas de la 7- α -thiométhylspironolactone, de la 6- β -hydroxy-7- α -thiométhylspironolactone et de la canrénone, respectivement.

Dans une étude de pharmacocinétique menée auprès de cinq hommes volontaires sains ayant reçu 500 mg de spironolactone, 47 à 57 % de la dose a été excrétée dans l'urine en l'espace de six jours et le reste a été détecté dans les fèces (taux de récupération total de 90 %). Dans une autre étude menée auprès de cinq hommes sains, une seule dose de 200 mg de spironolactone (avec traceur radioactif) a été administrée; après cinq jours, 31,6 % ± 5,87 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine, principalement sous la forme de métabolites, et 22,7 % ± 14,1 % a été retrouvée dans les fèces.

Tableau 4 — Paramètres pharmacocinétiques de la spironolactone et de ses métabolites chez des volontaires sains, après l'administration de 100 mg/j de spironolactone pendant 15 jours

	C_{max} moyenne (ng/mL)	T_{max} moyen (h)	t_½ moyen à l'état d'équilibre (h)	Facteur d'accumulation : ASC_{0-24 h}, 15^e jour/ ASC_{0-24 h}, 1^{er} jour
7- α -thiométhyl- spironolactone (TMS)	391	3,2	13,8	1,25
6- β -hydroxy-7- α - thiométhyl- spironolactone (HTMS)	125	5,1	15,0	1,50
Canrénone (C)	181	4,3	16,5	1,41
Spironolactone	80	2,6	~ 1,4 (t _½) β	1,30

Absorption

Administré par voie orale, l'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé; son action se manifeste en moins de 1 heure et dure de 6 à 12 heures. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 ou 2 heures et diminue par la suite, la demi-vie étant de 4 à 5 heures. L'hydrochlorothiazide n'est que faiblement métabolisé et est excrété dans l'urine.

Après l'administration par voie orale d'une seule dose d'hydrochlorothiazide (25, 50, 100 et

200 mg) chez 12 volontaires sains, le taux d'absorption allait de 50 à 63 %, et les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes après deux heures dans tous les groupes de traitements. L'absorption de l'hydrochlorothiazide administré par voie orale était indépendante de la dose.

L'administration d'hydrochlorothiazide avec des aliments a donné lieu à une diminution importante de la concentration plasmatique du médicament par rapport à l'administration à jeun. Huit volontaires sains ont reçu par voie orale une des trois doses uniques d'hydrochlorothiazide suivantes : un comprimé à 50 mg avec 250 mL d'eau (à jeun), un comprimé à 50 mg avec 20 mL d'eau (à jeun) ou un comprimé à 50 mg avec 250 mL d'eau, après un petit-déjeuner classique (non à jeun). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'hydrochlorothiazide après l'administration du médicament aux sujets à jeun ont été de 310 ng/mL et de 291 ng/mL, comparativement à 241 ng/mL lorsque le médicament était pris avec des aliments.

Distribution

Il est distribué dans tous les espaces extracellulaires, sans qu'il y ait accumulation dans les tissus, sauf dans le rein. L'hydrochlorothiazide se lie aux protéines dans une proportion de 40 % et s'accumule dans les érythrocytes selon un mécanisme inconnu. Le rapport entre les globules rouges et le plasma est de 3,5 pour 1. Le volume de distribution de l'HCTZ est d'environ 3 à 4 L/kg.

Élimination

Après l'administration par voie orale de quatre doses différentes d'hydrochlorothiazide (12,5 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg) à huit volontaires sains, la clairance rénale a été de 319 mL/min à 345 mL/min. L'hydrochlorothiazide est complètement éliminé sous forme inchangée dans l'urine et commence à apparaître dans l'urine une heure après son administration. Environ de 50 à 70 % de l'HCTZ ont été récupérés dans l'urine 24 heures après l'administration par voie orale de 25 à 65 mg d'HCTZ.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec l'association spironolactone-HCTZ chez les enfants. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de cette association n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec l'association spironolactone-HCTZ chez les personnes âgées. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique et/ou rénale ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et Fonction rénale](#)).

- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec l'association spironolactone-HCTZ chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une atteinte légère à modérée. TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut également être contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique évolutive aiguë ou grave (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec l'association spironolactone-HCTZ chez des patients atteints d'insuffisance rénale. TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est contre-indiqué chez les patients ayant une anurie, une insuffisance rénale aiguë ou un trouble significatif de la fonction rénale (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

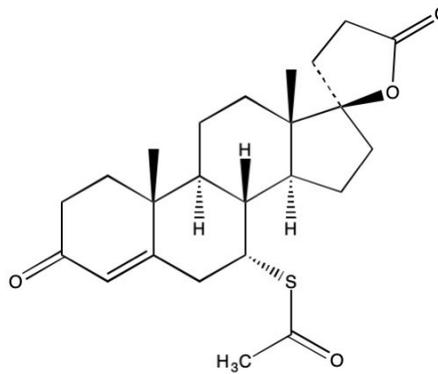
Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

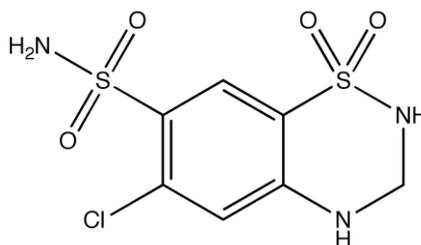
Substance médicamenteuse

- A. Dénomination commune : Spironolactone
- Nom chimique : γ -lactone de l'acide (7 α , 17 α)-7-(acétylthio)-17-hydroxy-3-oxo-pregn-4-ène-21-carboxylique
- Formule et masse moléculaires : C₂₄H₃₂O₄S ; 416,59 g/mol
- Formule de structure :



- Propriétés physicochimiques : La spironolactone est une poudre micronisée de couleur blanc cassé ayant un goût légèrement amer. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, mais elle est soluble dans le chloroforme, l'éthanol, l'acétate d'éthyle et légèrement soluble dans le méthanol.

- B. Dénomination commune : Hydrochlorothiazide
- Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
- Formule et masse moléculaires : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$; 297,75 g/mol
- Formule de structure :



- Propriétés physicochimiques : L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé pratiquement inodore et faiblement soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Les données d'études cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

14.3 Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés combinés à 25 mg/25 mg – TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (Teva Canada Limitée) et ALDACTAZIDE^{MD} (G.D. Searle & Co. Ltée, Canada) – mesurés chez 12 volontaires à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique de 8 comprimés de 25 mg/25 mg lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs menée à l'insu après répartition aléatoire des sujets.

Spironolactone (8 × 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2642,7 2681,2 (17,7)	2723,5 2748,3 (14,2)	97,0	93,2-101,1
ASC _I (ng•h/mL)	3237,2 3294,1 (19,2)	3313,9 3348,7 (15,0)	97,7	92,7-103,0
C _{max} (ng/mL)	242,3 246,3 (20,0)	264,49 268,4 (18,1)	91,6	84,0-99,9
t _{max} ³ (h)	3,7 (24,3)	3,1 (22,6)		
t _½ ³ (h)	8,6 (21,6)	8,3 (21,4)		

¹ Comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (spironolactone et hydrochlorothiazide) à 25 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés ALDACTAZIDE^{MD} (spironolactone et hydrochlorothiazide) à 25 mg/25 mg (G.D. Searle & Co. Ltée, Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Hydrochlorothiazide (8 × 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	6197,6 6325,0 (20,3)	6336,9 6452,0 (19,2)	97,8	94,3-101,4
ASC _I (ng•h/mL)	6801,1 6931,4 (19,3)	6872,5 6995,4 (19,1)	99,0	95,2-102,8
C _{max} (ng/mL)	800,1 807,7 (14,3)	753,4 765,5 (18,9)	106,2	101,2-111,4
t _{max} ³ (h)	2,5 (20,0)	3,0 (20,0)		
t _{1/2} ³ (h)	5,9 (11,9)	5,8 (10,9)		

¹ Comprimés TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (spironolactone et hydrochlorothiazide) à 25 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés ALDACTAZIDE^{MD} (spironolactone et hydrochlorothiazide) à 25 mg/25 mg (G.D. Searle & Co. Ltée, Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

A. Spironolactone

Toxicologie générale

Toxicité aiguë de la spironolactone

Tableau 5 – 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

Tableau 6 – Toxicité chronique de la spironolactone

Espèce/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 proportionnelle à la dose du poids du foie. Les effets prolifératifs comprenaient une augmentation importante du nombre d'adénomes hépatocellulaires et de tumeurs des cellules interstitielles des testicules chez les mâles, de même qu'une hausse importante du nombre de carcinomes et d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les animaux des deux sexes. On a aussi observé une augmentation statistiquement significative, mais non liée à la dose, du nombre de polypes bénins du stroma de l'endomètre chez les femelles.
Chien (2/sexe/gr.)	13 sem.	0, 12, 30, 70 (1-6 sem.); 100 (7-9 sem.); 250 (10-13 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 (1-9 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/gr.)	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	Tumeurs mammaires chez 14 rates (dont 3 recevaient les doses moyennes et 8, la dose la plus forte). On a rapporté une fréquence proportionnelle à la dose (aux doses de plus de 30 mg/kg/j) des cas de leucémie myéloïde chez les rats qui avaient reçu quotidiennement du canrénoate de potassium.
Rat (60/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.

Génotoxicité

Ni la spironolactone ni le canrénoate de potassium n'ont entraîné d'effets mutagènes au cours d'épreuves réalisées sur des échantillons de bactéries. La spironolactone n'a pas eu d'effets génotoxiques lors d'épreuves réalisées sur des cellules mammaliennes in vitro et in vivo, qu'il

Il y a eu ou non activation métabolique. La canrenoate de potassium s'est révélé génotoxique lors d'épreuves réalisées sur des cellules mammaliennes in vitro, en présence comme en l'absence d'activation métabolique, mais n'a pas eu d'effets génotoxiques in vivo.

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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Des études de tératologie ont été réalisées sur des rongeurs et des lapins ayant reçu de la spironolactone. À la dose de 20 mg/kg/j (2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle), la spironolactone a entraîné une réduction du taux de conception, une augmentation du taux de résorption et un moins grand nombre de naissances vivantes chez le lapin. La spironolactone a des effets endocriniens connus chez l'animal, notamment des effets progestatifs et antiandrogéniques. En raison de son activité antiandrogénique et du besoin en testostérone pour la morphogénèse chez le mâle, la spironolactone pourrait perturber la différenciation sexuelle du mâle pendant l'embryogenèse. Administrée à des rates à raison de 200 mg/kg/j (10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) entre le 13^e et le 21^e jour de gestation (soit à la fin de l'embryogenèse et durant le développement fœtal), la spironolactone a entraîné la féminisation des organes génitaux externes de fœtus mâles. On a constaté des modifications du système reproducteur de la progéniture de rates exposées à des doses de 50 et de 100 mg/kg/j de spironolactone en fin de gestation qui ont persisté jusqu'à l'âge adulte, notamment une diminution fonction de la dose du poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales chez les mâles, une augmentation du poids des ovaires et de l'utérus chez les femelles et d'autres signes de dysfonctionnement endocrinien (diminution du taux plasmatique initial de prolactine chez les mâles et augmentation du taux plasmatique d'hormone lutéinisante).

Fertilité

Par suite de l'administration de spironolactone à des souris femelles, on a observé une baisse de la fertilité. L'administration de spironolactone par voie intrapéritonéale (100 mg/kg/j, soit 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) à des souris femelles pendant une période de cohabitation de 2 semaines avec des mâles non traités a donné lieu à une diminution du taux de conception chez les souris accouplées (effet qui est attribué à l'inhibition de l'ovulation), ainsi qu'à une diminution du nombre d'embryons implantés chez les souris fécondées (effet qui est attribué à l'inhibition de l'implantation). À la dose de 200 mg/kg/j, on a de plus observé un prolongement de la période de latence précédant l'accouplement.

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction de trois portées, 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 et la fertilité n'a été observé, mais le nombre de ratons mort-nés a triplé à la dose de 50 mg/kg/j (24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). L'injection intrapéritonéale de spironolactone (100 mg/kg/j pendant 7 jours) à des rates a donné lieu à un cycle œstral 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.

B. Hydrochlorothiazide

Toxicologie générale

On a établi que l'hydrochlorothiazide est hépatotoxique (dégénérescence graisseuse, déplétion du glycogène, inflammation périportale) chez le rat. Une diminution significative de la kaliémie est survenue. L'administration orale de potassium n'influe pas sur ces effets hépatotoxiques.

Des chiens (n = 40; 13 à 23 kg) ayant reçu de l'hydrochlorothiazide par voie orale (jusqu'à 200 mg/j) pendant tout au plus 9 mois ont présenté les signes de toxicité ci-après :

- une hypercalcémie importante;
- une hypophosphatémie;
- une hypertrophie et une hyperactivité des glandes parathyroïdes.

Carcinogénicité

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide n'a pas été associé systématiquement à une activité cancérogène chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose maximale d'hydrochlorothiazide a parfois été associée à des adénomes hépatiques; chez le rat, des phéochromocytomes surrénaliens ont été observés dans une étude sur deux seulement. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à l'effet cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Génotoxicité

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de tests in vitro et in vivo. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus in vitro, toutes les études in vivo ont donné des résultats négatifs.

Après un traitement oral par l'hydrochlorothiazide, la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA a augmenté in vitro ainsi que dans la peau de souris. En conséquence, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé in vivo, l'hydrochlorothiazide pourrait amplifier les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Aucun signe de lésion fœtale n'a été observé dans le cadre d'études où l'hydrochlorothiazide a été administré par voie orale à des souris et à des rates gravides au cours du stade le plus actif de l'organogenèse, à des doses pouvant respectivement atteindre 3000 mg/kg et 1000 mg/kg/j.

C. Spironolactone et hydrochlorothiazide

Toxicologie générale

Toxicité chronique

Tableau 7 – Toxicité chronique de la spironolactone et de l'hydrochlorothiazide

	Durée de l'étude	Dose (mg/kg/j)	Résultats
Spironolactone et hydrochlorothiazide			
Rat	4 mois	Rapport spironolactone/hydrochlorothiazide (3/1) 56,3, 147,6, 149,7	Léger retard de croissance, toutefois significatif (mâles recevant la dose la plus forte; femelles recevant la dose plus faible). Hausse du taux de lipides dans la zone glomérulée des surrénales – non liée à la dose (effet plus fréquent chez la femelle que chez le mâle). Foyer de nécrose myocardique (surtout chez les mâles recevant la dose la plus faible; chez un mâle recevant la dose la plus forte; non significatif chez les femelles).
Chien	4 mois	Rapport spironolactone/hydrochlorothiazide (3/1) 60, 160	Légère augmentation de l'azote non protéique dans le plasma, dans les limites de la normale. Diminution des taux de potassium et de chlorure, surtout chez les femelles.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

L'association spironolactone et hydrochlorothiazide (0 et 20 mg/kg/j) a été administrée à des rats albinos du 5^e au 15^e jour de la gestation. Les seules modifications anatomiques notées chez les fœtus à l'étude qui différaient de façon significative des sujets témoins étaient le retard de fermeture des fontanelles et l'apparition de côtes ondulées chez les ratons de deux femelles. La fréquence des cas de retard de fermeture des fontanelles ne dépassait pas celle des groupes témoins dans d'autres études. On ignore l'importance de l'apparition de côtes ondulées.

Aucun effet lié au médicament n'a été observé lorsqu'on a administré l'association spironolactone et hydrochlorothiazide (0 et 20 mg/kg/j) à des lapins albinos du 6^e au 18^e jour de la gestation.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. ALDACTAZIDE (comprimés à 25 mg/25 mg et à 50 mg/50 mg), n° de contrôle de la présentation : 253092, monographie de Pfizer Canada ULC, 25 janvier 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ**

Comprimés de spironolactone et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

Évitez les suppléments de potassium, les substituts de sel et les aliments riches en potassium (comme les bananes, les prunes, les raisins secs et le jus d'orange). TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ agit sur les reins pour que l'excès d'eau et de sodium présents dans l'organisme soient éliminés dans l'urine et pour réduire la perte de potassium.

Suivez bien les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne l'adoption d'une alimentation à faible teneur en sel et d'un programme d'exercices quotidiens.

À quoi TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ sert-il?

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est utilisé chez les adultes pour :

- corriger l'hypertension artérielle (abaisser la haute pression);
- traiter la rétention liquidienne (œdème) causée par des problèmes de cœur, de foie ou de reins.

Comment TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ agit-il?

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ renferme une association de deux médicaments : la spironolactone et l'hydrochlorothiazide.

- La spironolactone appartient à une classe de médicaments appelés *antagonistes des récepteurs de l'aldostérone*. Il s'agit d'un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner.
- L'hydrochlorothiazide est également un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui

aide à uriner.

- Le fait d'uriner plus souvent fait baisser la tension artérielle.
- Le fait d'uriner plus souvent élimine aussi l'excès de liquide en cas de rétention liquidienne (œdème).

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien. N'arrêtez pas de prendre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : spironolactone et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : arôme naturel de menthe poivrée en poudre, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés à 25 mg de spironolactone et à 25 mg d'hydrochlorothiazide renferment également les ingrédients suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium.

TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés :

- 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide
- 50 mg de spironolactone et 50 mg d'hydrochlorothiazide

Vous ne devez pas prendre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ si :

- vous êtes allergique à la spironolactone ou à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ ([voir Quels sont les ingrédients de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ?](#));
- vous êtes allergique aux médicaments dérivés des sulfamides (en général, le nom de l'ingrédient médicinal de ces médicaments se termine par « MIDE »);
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou de la maladie d'Addison;
- vous avez un taux élevé de potassium (hyperkaliémie) ou de calcium (hypercalcémie) dans le sang;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez, car TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ passe dans le lait maternel;
- vous prenez de l'éplérenone pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension;
- vous prenez de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire pour empêcher la formation de caillots sanguins.

Avant de prendre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous êtes atteint de diabète ou prenez des médicaments contre le diabète;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez ou avez déjà eu le lupus ou la goutte;
- vous êtes déshydraté, vous souffrez de vomissements ou de diarrhée, ou vous transpirez beaucoup;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, p. ex. : acide acétylsalicylique (AAS), ibuprofène, naproxène et célécoxib;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA; 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;
- vous prenez de l'atorvastatine pour abaisser votre taux de cholestérol;
- vous prenez du furosémide, un diurétique (médicament qui aide à uriner), pour abaisser votre tension artérielle;
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale, dentaire ou autre, au cours de laquelle vous recevrez un anesthésique; mentionnez au professionnel de la santé que vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ;
- vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau claire, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.

Autres mises en garde pertinentes

Risque de cancer de la peau :

- TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. La prise d'hydrochlorothiazide pourrait augmenter votre risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traité par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ pendant plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ :
 - Inspectez régulièrement votre peau à la recherche de nouvelles lésions. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.

- Vous pourriez devenir plus sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ. Limitez votre exposition au soleil et l'utilisation d'appareils de bronzage. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion inattendue de la peau (comme une masse, une bosse, une plaie ou une tache) pendant que vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ.

Apparition soudaine de troubles oculaires

- TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. La prise d'hydrochlorothiazide peut entraîner de graves problèmes oculaires. Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ.
- Ces troubles oculaires comprennent les suivants :
 - **Épanchement choroïdien** : accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant altérer la vision.
 - **Myopie** : difficulté à voir de loin ou vision floue survenant soudainement.
 - **Glaucome** : augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut rendre aveugle de façon permanente.
- Si vous notez une altération de votre vision, vous devez cesser de prendre TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ et obtenir des soins médicaux d'urgence.

Développement des seins chez l'homme : TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ contient de la spironolactone. La spironolactone peut entraîner le développement des seins chez l'homme. Si vous êtes un homme et que vous constatez une sensibilité ou un gonflement des tissus mammaires pendant la prise de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Analyses de laboratoire : TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Conduite automobile et utilisation de machines : TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut causer des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose, qui peuvent parfois provoquer des chutes ou des fractures osseuses. L'alcool, les somnifères, les médicaments utilisés pour soulager l'anxiété et les narcotiques (médicaments puissants contre la douleur) peuvent accentuer ces effets secondaires. Évitez de conduire ou d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il

s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ avec :

- l'éplérénone, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque et abaisser la tension artérielle;
- l'héparine ou l'héparine de bas poids moléculaire, des médicaments utilisés pour empêcher la coagulation du sang.

Vous devez également éviter les suppléments de potassium pendant que vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ :

- Corticotropine (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West.
- 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.
- Amphotéricine B (médicament utilisé pour traiter les infections fongiques).
- Médicaments contre le cancer, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Médicaments contre le diabète, y compris l'insuline et les médicaments administrés par voie orale.
- Résines, ou chélateurs des acides biliaires, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Corticostéroïdes employés pour atténuer la douleur et l'enflure des articulations.
- Digoxine (médicament pour le cœur).
- Médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments qui entraînent un taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie), y compris les aminosides, le cisplatine et le foscarnet.
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide.
- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, dont l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques; s'ils sont pris en association avec TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, ces médicaments peuvent provoquer une baisse trop importante de la tension artérielle.

- Relaxants musculaires employés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine.

Comment TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ s'administre-t-il?

- Prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture. Si TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait. Si vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ avec de la nourriture et que vous êtes une personne âgée ou encore que vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, mentionnez-le à votre professionnel de la santé. Comme la quantité de médicament absorbée dans l'organisme peut être plus élevée si TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ est pris avec de la nourriture, cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires ou de surdosage.
- TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ se prend généralement 1 fois par jour, le matin. On recommande de prendre le médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

- **Hypertension artérielle chez l'adulte :**
TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg) : 2 à 4 comprimés par jour.
TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg) : 1 à 2 comprimés par jour.
- **Rétention liquidienne (œdème) chez l'adulte :**
TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (25 mg/25 mg) : 2 à 4 comprimés par jour.
TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ (50 mg/50 mg) : 1 à 2 comprimés par jour.
- **Rétention liquidienne (œdème) chez l'enfant :** La dose appropriée sera déterminée par le professionnel de la santé, en fonction du poids corporel de l'enfant.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre les suivants : nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, baisse de la vigilance, coma, confusion mentale, diarrhée, taches rouges sur la peau ou éruption cutanée, ecchymoses (bleus) et taux élevé de potassium dans le sang (maux d'estomac, douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, engourdissement). Si vous présentez l'un ou plusieurs de ces symptômes

pendant la prise de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ, obtenez des soins médicaux sur-le-champ.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose une journée, prenez la prochaine au moment prévu. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Constipation
- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- Diminution de l’appétit
- Estomac dérangé, indigestion
- Douleur et crampes à l’estomac
- Augmentation de volume des glandes dans la bouche
- Sécheresse de la bouche
- Étourdissements, vertiges (impression que tout tourne)
- Engourdissement et fourmillements
- Mal de tête
- Somnolence
- Crampes, spasmes, douleur et/ou faiblesse musculaires
- Agitation
- Baisse de la libido
- Hommes : difficulté à avoir une érection ou à la maintenir
- Femmes : inconfort mammaire, menstruations irrégulières, parfois absentes, saignements survenant après la ménopause
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d’urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée	✓		
Faible taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		✓	
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, sensation de brûlure			✓
Problèmes de reins : changement dans la fréquence des envies d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Hausse du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la soif	✓		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	
Confusion		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Gynécomastie : grossissement ou sensibilité des seins chez l'homme		✓	
Perte de poids rapide et excessive		✓	
Ulcère à l'estomac : sensation de brûlure à l'abdomen, vomissements, vomissement de sang		✓	
Problèmes de poumons : douleur thoracique, difficulté à respirer			✓
RARE			
Faible taux de plaquettes dans le sang : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue, faiblesse		✓	
Faible nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs, symptômes semblables à ceux de la grippe		✓	
TRÈS RARE			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux) : desquamation sévère de la peau (peau qui pèle), cloques sur la peau et parfois au niveau de la bouche, des yeux, du nez ou des organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, douleur, changement de la couleur de la peau (rougeurs ou teinte jaunâtre ou violacée), enflure et rougeur des yeux et du visage, impression d'avoir la grippe, fièvre, frissons, courbatures, enflure des ganglions, toux			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes aux yeux :			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
- Épanchement choroïdien : taches sombres dans le champ visuel, douleur oculaire, vision floue - Myopie : difficulté à voir de loin ou vision floue survenant soudainement - Glaucome : augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire			√
Anémie : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-SPIRONOLACTONE/HCTZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 20 octobre 2022