MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr] **MINT-SPIRONOLACTONE**

Comprimés de spironolactone

Comprimés dosés à 25 mg et à 100 mg pour la voie orale

USP

Antagoniste de l'aldostérone

Code ATC : C03DA01

Mint Pharmaceuticals Inc.

6575 Davand Drive

Mississauga, Ontario

L5T 2M3

Date d'approbation initiale :
02 MAI 2019

Date de révision :
01 AOÛT 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272402

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

n/a	n/a

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 6

1.2 Personnes âgées 6

2 CONTRE-INDICATIONS 6

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.3 Reconstitution ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.4 Administration ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.5 Dose oubliée 8

4.6 Acquisition d'images et interprétation ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation . **Error! Bookmark not defined.**

4.8 Dosimétrie des rayonnements ..... **Error! Bookmark not defined.**

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

6.1 Caractéristiques physiques ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2 Irradiation externe ..... **Error! Bookmark not defined.**

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Femmes enceintes 12

7.1.2 Allaitement 13

7.1.3 Enfants 13
7.1.4 Personnes âgées ..... **Error! Bookmark not defined.**
8 EFFETS INDÉSIRABLES 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .... **Error! Bookmark not defined.**
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants..... **Error! Bookmark not defined.**
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques **Error! Bookmark not defined.**
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants..... **Error! Bookmark not defined.**
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives ..... **Error! Bookmark not defined.**
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché..... 14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
9.1 Interactions médicamenteuses graves..... **Error! Bookmark not defined.**
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses ..... **Error! Bookmark not defined.**
9.3 Interactions médicament-comportement..... **Error! Bookmark not defined.**
9.4 Interactions médicament-médicament..... 18
9.5 Interactions médicament-aliment..... 21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 21
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie..... 22
10.3 Pharmacocinétique..... 22
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 23
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 23
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 24
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 24
14 ESSAIS CLINIQUES..... 25
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 25

14.2 Résultats de l'étude 31
14.3 Études de biodisponibilité comparatives ..... **Error! Bookmark not defined.**
14.4 Immunogénicité..... **Error! Bookmark not defined.**
14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence ..**Error! Bookmark not defined.**
15 MICROBIOLOGIE..... 32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 32
16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives..... **Error! Bookmark not defined.**
16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique **Error! Bookmark not defined.**
16.1.2 Toxicologie comparative..... **Error! Bookmark not defined.**
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... 35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MINT-SPIRONOLACTONE (spironolactone) est indiqué pour les affections suivantes :

1.1 L'hyperaldostéronisme primitif

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

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

- **Les troubles œdémateux**
    - **L'insuffisance cardiaque :**

      MINT-SPIRONOLACTONE est utile dans le traitement de l'œdème et de la rétention sodée liés à l'insuffisance cardiaque chez les patients qui ne répondent que partiellement aux autres mesures thérapeutiques ou qui ne les tolèrent pas.

      MINT-SPIRONOLACTONE peut être administré seul ou en association avec des agents thiazidiques. Il est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et soumis à un traitement digitalique, quand on juge que les autres traitements ne conviennent pas.

    - **La cirrhose du foie accompagnée d'œdème et/ou d'ascite :**

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

    - **Le syndrome néphrotique :**

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

- **L'hypertension essentielle**

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

- **L'hypokaliémie**

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

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

1.3 **Personnes âgées :** Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

MINT-SPIRONOLACTONE est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la spironolactone ou à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la rubrique 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- en présence d'anurie.
- en présence de la maladie d'Addison.
- en présence d'insuffisance rénale aiguë ou d'un dysfonctionnement rénal important (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 mL/min/1,73 m2).
- chez les patients atteints d'hyperkaliémie.
- chez la femme enceinte (voir 7.1.2 Femmes enceintes).
- chez la femme qui allaite (voir 7.1.2 Femmes qui allaitent).
- en association avec l'éplérénone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, a) 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, Équilibre électrolytique, a) Hyperkaliémie et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

3 ENCADRÉ « 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)**.**

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

1. Diagnostic et traitement de l'hyperaldostéronisme primitif

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

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

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

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

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

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

Posologie chez les enfants (< 18 ans) : La posologie quotidienne initiale doit correspondre à environ 3 mg/kg de poids corporel (1,5 mg/lb) et sera administrée en doses uniques ou fractionnées. Réduire la posologie à 1 à 2 mg/kg lors du traitement d'entretien ou de l'administration du médicament en association avec d'autres diurétiques.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir* 1.1 Enfants).

3. Hypertension essentielle

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

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

4. Hypokaliémie

MINT-SPIRONOLACTONE administré à des posologies allant de 25 à 100 mg par jour est utile dans

le traitement de l'hypokaliémie liée à un traitement diurétique, quand les suppléments potassiques par voie orale ou d'autres mesures d'épargne potassique ne conviennent pas. Se reporter au guide posologique présenté au tableau 1.

Tableau 1 – Posologie de la spironolactone *

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

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

4.1 Dose oubliée

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

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, de diarrhée ou d'éruptions maculopapulaires ou érythémateuses. Ces symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. L'hyperkaliémie peut se trouver exacerbée.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés dosés à 25 et à 100 mg	Lactose monohydraté, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, povidone, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

MINT-SPIRONOLACTONE à 25 mg

Comprimé pelliculé jaune, rond et biconvexe à odeur de menthe poivrée, porte l'inscription gravée « 25 » d'un côté et rien de l'autre.

Offert en flacons de 100 comprimés et de 500 comprimés.

MINT-SPIRONOLACTONE à 100 mg

Comprimé pelliculé de couleur pêche, rond et biconvexe à odeur de menthe poivrée, porte l'inscription gravée « S » et « 100 » de part et d'autre d'une rainure de sécabilité sur un côté et le logo de « feuille de menthe » de l'autre.

Offert en flacons de 100 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

N'utiliser le médicament que pour les indications précisées ci-dessus : MINT-SPIRONOLACTONE (spironolactone) ne doit être utilisé que pour traiter les affections énumérées dans la rubrique 1 INDICATIONS.

Suppléments de potassium (K+) : Le patient traité par MINT-SPIRONOLACTONE 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On a signalé des cas de somnolence et d'étourdissements. Le patient doit user de prudence lors de la

conduite d'un véhicule et de l'utilisation de machines, surtout en début de traitement, jusqu'à ce que sa réponse au traitement initial ait été établie.

Endocrinien/métabolisme

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

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

Hématologique

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

a) Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie peut se développer chez les patients traités par MINT-SPIRONOLACTONE si l'apport potassique est excessif. Cette hyperkaliémie peut entraîner des irrégularités cardiaques pouvant provoquer la mort. L'hyperkaliémie peut également survenir en l'absence de suppléments potassiques, particulièrement chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal, les personnes âgées et les diabétiques. Normalement, on ne doit donc pas administrer de suppléments potassiques de façon concomitante avec MINT-SPIRONOLACTONE. MINT-SPIRONOLACTONE ne doit pas être administré en même temps que d'autres diurétiques d'épargne potassique. MINT-SPIRONOLACTONE a été associé à une hyperkaliémie sévère lorsqu'il a été administré avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), un anti-inflammatoire non stéroïdien, un antagoniste de l'angiotensine II ou d'autres inhibiteurs de l'aldostérone, même en présence d'un diurétique (voir 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 sévère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

L'hyperkaliémie étant une complication potentiellement mortelle, il est essentiel de surveiller la kaliémie des patients atteints d'insuffisance cardiaque qui prennent MINT-SPIRONOLACTONE E, et de

prendre les mesures qui s'imposent. On doit éviter l'utilisation d'autres diurétiques d'épargne potassique. Il faut s'abstenir d'administrer des suppléments potassiques par voie orale chez les patients dont la kaliémie est > 3,5 mEq/L. On ne dispose d'aucune information relative aux patients dont la créatininémie est > 2,5 mg/dL ou chez qui l'on a observé une hausse récente de la créatininémie > 25 %. La surveillance des taux de potassium et de créatinine devrait se faire une semaine après le début du traitement par MINT-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 MINT-SPIRONOLACTONE, car ils courent un risque accru d'hyperkaliémie. Ainsi, il faut vérifier la fonction rénale et la kaliémie du patient avant d'amorcer le traitement ainsi que dans les jours qui suivent et quelques semaines par la suite, surtout chez les personnes âgées. Il faut vérifier les taux de potassium et de créatinine une semaine après le début du traitement par la spironolactone ou après toute augmentation de la dose, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, ensuite, tous les trois mois pendant un an, et enfin tous les six mois.

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

b) Hyponatrémie

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Neurologique

De façon générale, le lithium ne doit pas être administré en concomitance avec un diurétique (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  Dans le cadre d'une étude sur la reproduction, où des rates ont reçu des doses de 15 et de 50

mg/kg/j de spironolactone dans leur nourriture, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé, malgré une légère augmentation du nombre de ratons mort-nés à la dose la plus forte. L'injection de spironolactone (100 mg/kg/j par voie intrapéritonéale pendant 7 jours) à des rates a donné lieu à un cycle estral plus long, le traitement ayant prolongé la période de diestrus et provoqué un diestrus constant au cours d'une période d'observation post-thérapeutique de 2 semaines. Ces effets ont été associés à un retard de la maturation des follicules ovariens et à une baisse du taux d'estrogènes circulants, phénomènes pouvant nuire à l'accouplement, à la fertilité et à la fécondité. Par suite de l'administration de spironolactone (100 mg/kg/j par voie intrapéritonéale) à des souris femelles, on a observé une réduction du taux de conception chez les souris accouplées, ainsi qu'une réduction du nombre d'embryons implantés chez les souris fécondées. À la dose de 200 mg/kg/j, on a en outre observé un prolongement de la période de latence précédant l'accouplement.

Surveillance et tests de laboratoire

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

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

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

La spironolactone et ses métabolites traversent la barrière placentaire. Aucune étude n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. La spironolactone ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer qui sont traitées par la spironolactone d'éviter de devenir enceintes avant ou pendant leur traitement et les informer des risques auxquels le fœtus serait exposé.

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

7.1.2 Allaitement

Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été associés à la prise de spironolactone :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : gynécomastie* (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse), dysfonction érectile (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection), anomalie du sperme (avec baisse de la motilité ou du nombre des spermatozoïdes), règles irrégulières ou aménorrhée, saignements postménopausiques, tumeur bénigne du sein, douleurs mammaires, cancer du sein (y compris chez des hommes).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, dyspnée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, alopécie, hypertrichose.

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

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

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Tableau 3 – Effets indésirables observés après la commercialisation de spironolactone

Les effets indésirables énumérés dans le tableau 3 ont été évalués comme étant très rares (fréquence : < 1/10 000; < 0,01 %).

Troubles sanguins et lymphatiques	Coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance médullaire, lymphadénopathie Neutropénie, pancytopénie, lymphopénie, splénomégalie, coagulopathie Éosinophilie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire/sinusal, torsade de pointes, bloc auriculoventriculaire (du 1er/2e degré, complet), bloc de branche (gauche), bloc sinoauriculaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, anomalie de la conduction intraventriculaire, tachycardie ventriculaire/supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires/supraventriculaires, cardiomégalie, cardiomyopathie, choc cardiogénique, maladie du sinus, insuffisance cardiaque, fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire/flutter, tachycardie, maladie coronarienne, maladie cardiovasculaire, bradycardie sinusale, angine instable, angine de poitrine, insuffisance de la valvule tricuspide, insuffisance de la valvule mitrale, palpitations, arythmie, épanchement péricardique, cyanose, occlusion de l'artère coronaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, hypoacousie, vertiges, trouble de l'oreille, otalgie, acouphènes
Troubles endocriniens	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles oculaires	Rétinopathie diabétique, cataractes, vision floue, troubles visuels
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, varices œsophagiennes, obstruction intestinale, polype du gros intestin, diverticulose, hernie hiatale, iléus paralytique, méléna, maladie cœliaque, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, duodénite, haut-le-cœur, trouble gastrique, trouble gastro-intestinal, distension abdominale, dyspepsie, dysphagie, constipation

Troubles généraux et au point d'administration	Mort subite, insuffisance multiviscérale, hypothermie, enflure périphérique, œdème du visage, douleur/malaise thoracique, détérioration générale de l'état physique, trouble de la démarche, enflure, frissons, douleur, asthénie, fatigue
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, insuffisance, nécrose, cirrhose ou stéatose hépatiques Hypertension portale, syndrome hépatorénal, thrombose de la veine porte Ictère cholostatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase, ictère, hyperbilirubinémie, trouble de la vésicule biliaire
Trouble du système immunitaire	Choc anaphylactique
Infections et infestations	Choc septique, pneumonie, sepsie, infection des voies respiratoires, empyème, bronchite, pyélonéphrite, infection bactérienne, fongique ou virale, infection des voies urinaires, zona, diverticulite, gastroentérite, mastite, cystite, cellulite, sinusite, onychomycose
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Blessure à la tête, chute, fracture de la cheville, fracture d'un membre inférieur, contusion, accident de la route, blessure
Anomalies des épreuves de laboratoire	Prolongation de l'intervalle QT, prolongation du complexe QRS, anomalie à l'électrocardiographie, augmentation de la créatininémie, augmentation ou diminution de la tension artérielle, augmentation du taux sanguin de bilirubine, augmentation du taux de transaminases, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, anomalie aux épreuves de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation de l'hématocrite, augmentation ou diminution de la glycémie, augmentation du taux sanguin de

	lactate déshydrogénase, diminution de la kaliémie, augmentation du taux d'amylase, diminution du taux sanguin de chlorure, présence de sang occulte dans les selles, augmentation du taux sanguin d'aldostérone, augmentation du taux sanguin d'acide uréique, diminution de l'excrétion urinaire, augmentation du nombre de lymphocytes, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation ou diminution du poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète, hypoglycémie, hyperglycémie, rétention liquidienne, hypovolémie Déshydratation, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercalcémie, alcalose métabolique Hyperammoniémie, goutte, malnutrition, obésité, diminution de l'appétit
Atteintes des tissus ostéomusculaire et conjonctif	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé ou syndrome pseudolupique, polyarthrite rhumatoïde, arthrose, hémorragie musculaire, ostéopénie, ostéoporose, spasmes, faiblesse ou douleur musculaires, bursite, malaise dans un membre, arthropathie, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur dans les extrémités
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés	Carcinome du pancréas, tumeur maligne du poumon, cancer du foie, néoplasme malin, cancer du côlon, carcinome gastro-intestinal, lymphome
Troubles du système nerveux	Hémorragie cérébrale, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, coma, baisse ou altération du niveau de conscience, attaque ischémique transitoire, encéphalopathie hépatique, hydrocéphalie, encéphalopathie, atrophie cérébrale, paralysie, convulsions, maladie de Parkinson, paralysie faciale, neuropathie diabétique, neuropathie périphérique, syncope, présyncope, démence, trouble de la mémoire, trouble cognitif, paresthésie, hypoesthésie, dysarthrie, stupeur, agueusie, astérixis, tremblements, perturbation de l'attention, hypokinésie, nystagmus, trouble de la parole, trouble de l'équilibre
Troubles psychiatriques	Suicide, tentative de suicide ou idées suicidaires, hallucination, dépression, trouble psychotique, comportement anormal, apathie, désorientation visuelle, délire, insomnie, anxiété, agitation, abus de drogue

Troubles rénaux et urinaires	Anurie, insuffisance rénale chronique, nécrose tubulaire rénale, néphrite tubulo-interstitielle, néphropathie toxique, néphropathie diabétique, insuffisance prérénale, protéinurie, néphrolithiase, kyste rénal, rétention urinaire, hématurie, dysurie, chromaturie, pollakiurie, oligurie, polyurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires	Masse au sein, enflure mammaire, hémorragie génitale, trouble utérin
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Arrêt, trouble, détresse ou insuffisance respiratoires Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire Atélectasie, bronchospasme, pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie par aspiration, asthme, respiration sifflante, épanchement pleural, maladie pulmonaire obstructive chronique, hémoptysie, syndrome d'apnée du sommeil, hypoxie, trouble pulmonaire, douleur oropharyngée, épistaxis, toux, râles
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée toxique, œdème angioneurotique, nécrose ou exfoliation de la peau, kératose lichénoïde, éruption iatrogène, dermatite bulleuse/exfoliative, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité, hyperhidrose, lichen plan, ulcère cutané, eczéma, pemphigoïde, dermatite, érythème, purpura, cloque, sécheresse de la peau, décoloration de la peau, sueurs froides
Interventions chirurgicales et médicales	Intervention chirurgicale, hystérectomie, arthroplastie du genou
Troubles vasculaires	Collapsus circulatoire, choc hypovolémique, choc hémorragique, choc, infarctus, hémorragie, thrombose, hypotension, hypotension orthostatique, maladie artérielle périphérique occlusive, artériosclérose, thrombose veineuse profonde, maladie artérielle périphérique, maladie veineuse périphérique, phlébite, angiopathie, œdème lymphatique, hématome, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

La spironolactone	**Source des données**	**Effet**	**Commentaire clinique**
Alcool, barbituriques ou narcotiques	T	L'hypotension orthostatique peut être accentuée.	La consommation d'alcool, de barbituriques et de stupéfiants doit être évitée, particulièrement lors de la mise en route du traitement.
Antipyrine	T	La spironolactone peut stimuler la biotransformation de l'antipyrine.	
Cholestyramine / chlorure d'ammonium	É	Des cas d'acidose métabolique hyperchlorémique, souvent accompagnée d'hyperkaliémie, ont été signalés chez les patients recevant de la spironolactone en même temps que du chlorure d'ammonium ou de la cholestyramine.	
Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH)	T	L'administration de spironolactone avec ces substances peut accentuer une carence électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.	On doit surveiller le taux de potassium sérique, et régler la dose des médicaments, au besoin.

Diurétiques et antihypertenseurs	É	Bien que MINT-SPIRONOLACTONE puisse être administré de façon concomitante avec des diurétiques et des antihypertenseurs, son effet est additif. Des cas d'hyperkaliémie ont été reliés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antagonistes de l'angiotensine II et d'inhibiteurs de l'aldostérone en association avec la spironolactone.	On recommande de réduire la dose des agents administrés. En particulier, la dose d'agents ganglioplégiques doit être réduite d'au moins 50 % quand on ajoute MINT-SPIRONOLACTONE au schéma thérapeutique.
Éplérénone	EC	Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été associés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'aldostérone et de spironolactone.	
Héparine et héparine de bas poids moléculaire	EC	L'emploi concomitant de spironolactone et d'héparine ou d'héparine de bas poids moléculaire peut donner lieu à une hyperkaliémie sévère.	

Médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie	T	L'emploi concomitant de spironolactone et de médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie peut donner lieu à une hyperkaliémie sévère.	
Lithium	T	Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui expose le patient à un risque élevé d'intoxication par le lithium.	De façon générale, le lithium ne doit pas être administré en concomitance avec un diurétique.
Norépinéphrine	EC	La spironolactone réduit la réponse vasculaire à la norépinéphrine.	On doit faire preuve de prudence lors de la prise en charge des patients soumis à une anesthésie régionale ou générale pendant leur traitement par la spironolactone.
Digoxine	É	On a établi que la spironolactone augmente la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une augmentation des taux sériques de digoxine et une intoxication digitalique.	On doit parfois réduire la dose d'entretien de digoxine quand on administre la spironolactone : on doit surveiller attentivement le patient pour éviter l'administration d'une quantité excessive ou insuffisante de digitaline.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É	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. Des cas d'hyperkaliémie ont été reliés à l'utilisation de l'indométacine en association avec des diurétiques d'épargne potassique.	Par contre, il a été démontré que l'AAS n'altère pas l'effet de la spironolactone sur la tension artérielle, les électrolytes sériques, l'azote uréique du sang ou l'activité rénine plasmatique chez l'hypertendu. Si l'on juge qu'une telle association est requise, surveiller de près la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle. Un réglage de la posologie peut s'avérer nécessaire.
Abiratérone	É	La spironolactone se lie aux récepteurs de l'androgène et pourrait entraîner une augmentation du taux de l'antigène prostatique spécifique (PSA) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par l'abiratérone.	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Dans une étude auprès de 9 sujets, on a signalé une augmentation statistiquement significative de l'ASC(0-24) et de la Cmax de la spironolactone lorsque celle-ci avait été administrée avec de la nourriture : l'ASC(0-24) avait à peu près doublé et la Cmax avait plus que doublé, tandis que la Cmax et l'ASC(0-24) de la canrénone avaient toutes deux été multipliées par 1,4 environ.

On ignore la portée clinique de cette observation.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

On a établi que la spironolactone augmente la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une augmentation des taux sériques de digoxine et une intoxication digitalique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La spironolactone est un antagoniste pharmacologique spécifique de l'aldostérone; il agit essentiellement par liaison compétitive avec les récepteurs au niveau du foyer d'échange sodium-potassium dépendant de l'aldostérone dans les tubes contournés rénaux distaux.

La spironolactone augmente l'excrétion hydrosodée tout en limitant au minimum la perte de potassium.

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la spironolactone chez des volontaires sains ayant reçu une dose de 100 mg par jour pendant 15 jours

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl	Vd
7-α-thiométhylspirolactone (TMS)	391	3,2	13,8	1,25	-	-
6-β-hydroxy-7-α-thiométhylspirolactone (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	-	-

Métabolisme :

La spironolactone est métabolisée rapidement et de façon importante en plusieurs métabolites, dont la canrénone et la 7-thiométhylspirolactone sulfurée, lesquelles sont toutes deux actives sur le plan pharmacologique. Environ 25 à 30 % de la dose administrée est transformée en canrénone, qui atteint ses taux sériques de pointe de 2 à 4 heures après une dose orale unique de spironolactone. On observe un rapport pratiquement linéaire entre des doses uniques de 25 à 200 mg de spironolactone et les taux plasmatiques de canrénone.

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez les enfants. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de spironolactone n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Personnes âgées :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez les personnes âgées. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique et/ou rénale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Il faut faire preuve de prudence dans cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec la spironolactone chez des patients atteints d'insuffisance rénale. La spironolactone est contre- indiqué chez les patients ayant une anurie, une insuffisance rénale aiguë ou un trouble significatif de l'excrétion rénale (DFG < 30 mL/min/1,73 m2) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

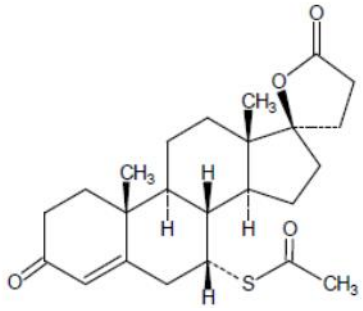
Dénomination commune : spironolactone

Nom chimique : 7α-(acétylsulfanyl)-3-oxo-17α- prégn-4-ène-21,17-carbolactone

Formule moléculaire : $C_{24}H_{32}O_4S$

Masse moléculaire : 416,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La spironolactone est une poudre cristalline blanche ou jaunâtre. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, mais aisément soluble dans le chloroforme et soluble dans l'alcool.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Ascites

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

Insuffisance cardiaque

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

La spironolactone améliore la capacité d'effort, le volume ventriculaire gauche et la fonction systolique chez les insuffisants cardiaques recevant déjà un traitement standard comportant un inhibiteur de l'ECA à la dose maximale tolérée. Le volume télésystolique auriculaire gauche mesuré au départ a été réduit de façon significative chez les patients traités par la spironolactone ($p < 0,01$). La fraction d'éjection ventriculaire gauche s'est améliorée significativement chez les patients traités par la spironolactone, alors qu'elle est demeurée inchangée chez les sujets témoins (interaction temps-traitement, $p = 0,02$). La consommation maximale d'oxygène mesurée au départ a diminué de façon significative dans le groupe témoin ($p < 0,001$) et est demeurée inchangée dans le groupe recevant la spironolactone (interaction temps-traitement, $p < 0,05$). Un effet proportionnel à la dose a été observé sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la capacité d'effort; les améliorations les plus marquées à ce chapitre ont été constatées chez les sujets recevant la spironolactone à raison de 50 mg/j (voir les tableaux 6 et 7).

Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'insuffisance cardiaque

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Étude comparative sans placebo, d'une durée de 12 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5 à 50; voie orale - groupe témoin	n = 106 patients traités par des glucosides digitaliques, des diurétiques et des bêtabloquants	62,1 ± 8,3	92/14

Tableau 7 – Résultats de l'étude nº 1 menée sur l'insuffisance cardiaque

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou témoin actif)
Effet sur la fonction ventriculaire gauche	VTDVG : départ : 275 ± 104 mL suivi : 251 ± 105 mL (*p* = 0,06) VTSVG : départ : 188 ± 94 mL suivi : 171 ± 97 mL (*p* = 0,03)	VTDVG : départ : 257 ± 80 mL suivi : 253 ± 89 mL (*p* = n.s.) VTSVG : départ : 173 ± 71 mL suivi : 168 ± 79 mL (*p* = n.s.)

VTDVG = volume télédiastolique ventriculaire gauche; VTSVG = volume télésystolique ventriculaire gauche; n.s. = non significatif sur le plan statistique

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, l'ajout de spironolactone au traitement standard réduit la morbidité et la mortalité de façon significative. Lors de l'étude RALES (*Randomized ALDACTONE Evaluation Study*), les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]; fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %) pour laquelle ils recevaient un traitement standard (un inhibiteur de l'ECA, un diurétique de l'anse et de la digoxine) ont reçu soit la spironolactone, soit un placebo.

On a mis fin à l'étude prématurément, après une période de suivi moyenne de 24 mois. On a observé une réduction de 30 % du risque de mortalité ($p < 0,001$). Dans le groupe traité par la spironolactone, cette réduction a été attribuée à 2 facteurs : la réduction du risque de mortalité imputable à l'évolution de l'insuffisance cardiaque et la mort subite d'origine cardiaque. Le taux d'hospitalisation secondaire à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été inférieur de 35 % dans le groupe de spironolactone par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$). En outre, le taux d'hospitalisation pour l'ensemble des causes cardiaques a été inférieur de 30 % dans le groupe de spironolactone par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$). Ces réductions du risque de mortalité et du taux d'hospitalisation ont été constatées après 2 à 3 mois de traitement, et se sont maintenues tout au long de l'étude. La spironolactone a procuré une amélioration significative des symptômes d'insuffisance cardiaque (l'insuffisance cardiaque s'est atténuée chez 41 % des patients, est demeurée inchangée chez 21 % d'entre eux et s'est aggravée chez 38 % d'entre eux) comparativement au placebo (l'insuffisance cardiaque s'est atténuée chez 33 % des patients, est demeurée inchangée chez 18 % d'entre eux et s'est aggravée chez 48 % d'entre eux; $p < 0,001$). Le taux de gynécomastie ou de douleurs mammaires a été de 10 % chez les hommes traités par la spironolactone, comparativement à 1 % chez les hommes du groupe témoin ($p < 0,001$). La fréquence d'hyperkaliémie grave a été minime, et comparable dans les 2 groupes (*voir les* tableaux 8 *et* 9).

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

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
2	Étude comparative avec placebo, d'une durée de 24 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 25 à 50; voie orale - placebo	1663 patients dont la plupart prenaient un inhibiteur de l'ECA, un diurétique et de la digoxine	65 ± 12	73/27

Tableau 9 – Résultats de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou témoin actif)
Décès toutes causes confondues	284 décès (35 %) RR = 0,70; IC à 95 % : 0,60-0,82; $p < 0,001$	386 décès (46 %)

Les résultats d'une étude regroupant 214 patients présentant une insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II à IV de la NYHA) indiquent que l'ajout de spironolactone au traitement classique par un inhibiteur de l'ECA, un diurétique de l'anse et la digoxine est un moyen sûr et efficace d'inhiber les effets de l'aldostérone. Outre le traitement classique, les patients ont reçu soit un placebo, soit la spironolactone à 12,5, à 25, à 50 ou à 75 mg, 1 fois par jour, pendant 12 semaines (*voir le* tableau 10).

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

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
3	Étude comparative avec placebo, d'une durée de 12 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5; - 25; - 50; - 75; voie orale - placebo	214 patients traités par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, avec ou sans digoxine	63 ± 12 61 ± 9 62 ± 13 62 ± 13 61 ± 12 (placebo)	78/22 82/18 74/26 88/12 83/16 (placebo)

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

L'administration de spironolactone à des patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant des doses usuelles d'énalapril et de furosémide a donné lieu à une augmentation de la magnésémie et à une réduction des arythmies ventriculaires. Lors d'une étude regroupant 42 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II ou III de la NYHA) traités par l'énalapril (dose moyenne de 17 mg/j) et le furosémide (dose moyenne de 72 mg/j), l'administration de spironolactone à 100 mg/j a entraîné les modifications statistiquement significatives suivantes : hausse de la magnésémie, de l'aldostéronémie et de l'activité rénine plasmatique; réduction de la rétention sodée, de la kaliurie et de l'excrétion du magnésium; réduction des contractions ventriculaires prématurées (*voir le* tableau 11).

Tableau 11 – Résumé des données démographiques de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
4	Étude comparative avec placebo, d'une durée de 8 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 50 à 100; voie orale - placebo	214 patients traités par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique	68 ± 3 70 ± 2 (placebo)	22/6 10/4 (placebo)

Une étude semblable, toujours sur l'insuffisance cardiaque, a démontré que l'ajout d'une dose quotidienne de spironolactone de 50 à 75 mg avait réduit significativement la fréquence horaire des complexes ventriculaires prématurés comparativement à ce qu'on avait observé au départ ($p < 0,0001$). Les accès de tachycardie ventriculaire non soutenue à l'effort ont été réduits de 100 % dans le groupe de spironolactone et de 33 % dans le groupe témoin. On croit que la réduction de ces arythmies serait en grande partie attribuable à l'antagonisme de l'aldostérone (*voir le* tableau 12).

Tableau 12 – Résumé des données démographiques de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
5	Étude comparative sans placebo, d'une durée de 20 semaines, menée avec groupes parallèles (4 semaines d'observation + 16 semaines de traitement)	- 50 mg pendant 12 semaines, puis 25 mg pendant 4 semaines; voie orale - groupe témoin	35 patients traités par un inhibiteur de l'ECA, un diurétique et la digoxine	48 ± 9	32/3

Hypertension

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

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

L'ajout d'une faible dose de spironolactone à une polythérapie est efficace chez les patients de race noire et de race blanche atteints d'hypertension réfractaire, s'accompagnant ou non d'aldostéronisme primaire. Au cours de l'étude présentée au tableau 13, on a administré la spironolactone à des doses de 12,5 à 50 mg par jour comme traitement d'appoint à une polythérapie comportant un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, dans le but de réduire encore davantage la tension artérielle.

Tableau 13 – Résumé des données démographiques de l'étude sur l'hypertension

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
6	Étude d'une durée de 6 mois, menée à double insu, avec groupes parallèles	- 12,5 à 50; voie orale	76 patients traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA et un diurétique	55 ± 12	31/45

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

La spironolactone s'est révélé sûr et efficace pour le traitement de l'hypertension réfractaire. L'étude prospective présentée au tableau 14 a regroupé 25 patients (âgés de 51 à 89 ans) atteints d'hypertension réfractaire (hypertension installée depuis plus de 6 mois; tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg en dépit d'un traitement par au moins 2 antihypertenseurs à la dose optimale). La spironolactone a été ajouté au traitement existant à raison de 1 mg/kg/j; cette dose a été réduite dès la normalisation de la tension artérielle.

Tableau 14 – Résumé des données démographiques de l'étude sur l'hypertension

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
6	Étude de 3 mois, menée sans insu	1 mg/kg/j par voie orale	25	65 ± 11 (51-89)	10/15

Au cours de cette étude, on a substitué la spironolactone à l'inhibiteur de l'ECA que prenaient déjà les participants. Après 1 mois de traitement par la spironolactone, 23 patients présentaient une tension artérielle < 140/90 mmHg; chez les 2 autres, ces valeurs tensionnelles ont été atteintes en l'espace de 2 mois. Après 3 mois de traitement par la spironolactone, le nombre moyen d'antihypertenseurs pris par chaque patient est passé de 3,2 à 2,1 (p < 0,001), ce qui constitue une réduction significative. Chez 5 patients, la monothérapie par la spironolactone a suffi à normaliser la tension artérielle.

Hypokaliémie

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

Syndrome néphrotique

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et comportant deux traitements, a été menée auprès d'hommes en santé et à jeun (n = 47) dans le but de comparer la biodisponibilité de MINT-SPIRONOLACTONE à 100 mg de Mint Pharmaceuticals Inc., à celle d'ALDACTONE[MC] (comprimés de spironolactone, USP) à 100 mg de Pfizer Canada Inc.

Spironolactone (1 x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	**À l'étude [1]**	**Référence [2]**	**Rapport des moyennes géométriques %**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng*h/mL)	177,6 206,8 (53,6)	190,9 212,4 (46,8)	93,0 %	83,8 à 103,3 %
ASC_I (ng*h/mL)	185,2 215,2 (53,2)	199,1 220,6 (45,8)	93,0 %	83,7 à 103,4 %
C_{MAX} (ng/mL)	58,6 69,2 (58,0)	71,4 81,5 (58,7)	81,8 %	73,0 à 91,7 %

Spironolactone (1 x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	**À l'étude [1]**	**Référence [2]**	**Rapport des moyennes géométriques %**	**Intervalle de confiance à 90 %**
T_{MAX} [3] **(h)**	1,0 (0,5-5,0)	1,5 (0,5-4,5)		
$T_{½}$ [4] **(h)**	5,7 6,2 (41,9)	5,9 6,7 (53,4)		

[1] Comprimés MINT-SPIRONOLACTONE à 100 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

[2]ALDACTONE™ (comprimés de spironolactone, USP) à 100 mg (Pfizer Canada Inc.) acheté au Canada

[3] Exprimée en tant que médiane (fourchette)

[4] Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1 Toxicité aiguë de la spironolactone

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

Toxicité chronique

Espèce / nombre de sujets	Durée de l'étude	Dose (mg/kg/j)	Résultats

Spironolactone			
Rat (25/sexe/gr.)	26 sem.	0, 120, 300, 700	Changements mineurs seulement : augmentation proportionnelle à la dose du poids du foie
Rat (36/sexe/gr.)	78 sem.	0, 50, 150, 500	Augmentation significative et proportionnelle à la dose d'adénomes bénins des cellules folliculaires thyroïdiennes et des cellules interstitielles testiculaires
Rat (60/sexe/gr.)	104 sem.	0, 10, 30, 100, 150	Augmentation significative et proportionnelle à la dose d'adénomes bénins des cellules folliculaires thyroïdiennes; augmentation proportionnelle à la dose du poids du foie
Chien (2/sexe/gr.)	13 sem.	0, 12, 30, 70 (1re à la 6e sem.); 100 (7e à la 9e sem.); 250 (10e à la 13e 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 (1re à la 9e sem.) 0, 20, 50, 250	Aucune tumeur n'a été associée au traitement. Augmentation du poids du foie après 1 an chez les mâles recevant la dose la plus forte. Présence accrue (proportionnelle à la dose) de tissu acineux dans les glandes mammaires des mâles
Canrénoate de potassium			
Rat (20 mâles et 25 femelles par groupe)	26 sem.	0, 10, 60, 360	Dose élevée : augmentation de l'albuminémie et de la protéinémie chez les femelles; hausse du taux d'ALAT chez les 2 sexes; hypertrophie de la thyroïde et de la surrénale; augmentation de l'hypertrophie des cellules FSH; tumeurs mammaires (4 femelles), adénome (1 rat), fibro- adénome (1 rat), adénocarcinome (1 rat recevant la dose de 60 mg/kg)
Rat (28/sexe/gr.) (8/sexe/gr. sacrifiés à la 13e sem.)	52 sem.	0, 30, 90, 270	Leucémie myéloïde touchant le sang périphérique et la moelle osseuse chez les 2 sexes tumeurs mammaires chez 14 rates (dont 3 recevaient les doses moyennes et 8, la dose la plus forte)
Rat (50/sexe/gr.)	104 sem.	0, 20, 50, 125, 270	Leucémie myéloïde; tumeurs hépatiques, thyroïdiennes, testiculaires et mammaires

Chien (4/sexe/gr.)	26 sem.	0, 10, 45, 200	Hypertrophie des glandes mammaires avec sécrétion d'une substance laiteuse; augmentation du poids de l'utérus; prolifération des cellules hypophysaires produisant la prolactine; hyperplasie de l'endomètre; atrophie de la prostate et hyperplasie de la zone glomérulée de la surrénale

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

Mutagénicité

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

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

Tératogénicité

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

ALDACTONE ,Comprimés à 25 mg et à 100 mg, numéro de contrôle : 265344, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI (2022, 12, 01)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MINT-SPIRONOLACTONE

comprimés de spironolactone, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre MINT-SPIRONOLACTONE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MINT-SPIRONOLACTONE.

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). MINT-SPIRONOLACTONE agit sur les reins pour que les excès d'eau et de sodium présents dans l'organisme soient éliminés dans l'urine, mais il réduit également 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.

Pour quoi MINT-SPIRONOLACTONE est-il utilisé?

MINT-SPIRONOLACTONE est utilisé chez les adultes pour :

- abaisser un taux trop élevé d'aldostérone, une hormone produite par les glandes surrénales;
- maîtriser l'enflure dans le corps provoquée par une affection qui cause une accumulation de liquides dans les tissus (œdème); il peut s'agir d'une maladie touchant le cœur, le foie ou les reins;
- traiter l'hypertension (haute pression); MINT-SPIRONOLACTONE est alors utilisé en association avec d'autres médicaments;
- traiter et prévenir l'hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Comment MINT-SPIRONOLACTONE agit-il?

MINT-SPIRONOLACTONE agit en empêchant l'aldostérone de se lier aux récepteurs présents dans les reins. Il permet aux reins d'éliminer l'excès d'eau et de sodium de l'organisme. Il réduit également la perte de potassium. Il s'agit d'un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre MINT-SPIRONOLACTONE tous les jours, même si vous vous sentez

bien. N'arrêtez pas de prendre MINT-SPIRONOLACTONE sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients dans MINT-SPIRONOLACTONE?

Ingrédients médicinaux : La spironolactone

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, povidone, stéarate de magnésium, arôme de menthe poivrée, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, et oxyde de fer rouge.

MINT-SPIRONOLACTONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés dosés à 25 mg et à 100 mg.

Ne prenez pas MINT-SPIRONOLACTONE si :

- vous êtes allergique à la spironolactone ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'MINT-SPIRONOLACTONE;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez de problèmes sévères aux reins ou de la maladie d'Addison, une affection qui touche les glandes surrénales;
- vous avez un taux élevé de potassium (hyperkaliémie) dans le sang;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez, car MINT-SPIRONOLACTONE passe dans le lait maternel;
- vous prenez de l'éplérénone 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-SPIRONOLACTONE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- si vous avez ou avez déjà eu la goutte;
- si vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;

- si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA; en général, le nom de l'ingrédient médicinal de ces médicaments se termine par « PRIL ») pour abaisser la tension artérielle;
- si 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;
- si vous prenez du lithium pour traiter un trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif);
- si vous croyez être enceinte ou prévoyez le devenir; si vous tombez enceinte pendant votre traitement par MINT-SPIRONOLACTONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale, dentaire ou autre, et que vous recevrez un anesthésique; mentionnez au professionnel de la santé ou au dentiste que vous prenez MINT-SPIRONOLACTONE;
- si vous prenez un autre diurétique, c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner, pour abaisser votre tension artérielle;
- si vous avez des problèmes de cœur d'intensité modérée ou sévère;
- si vous êtes déshydraté, vous souffrez de vomissements ou de diarrhée intenses, ou vous transpirez beaucoup;
- si vous prenez des suppléments de potassium.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite automobile et utilisation de machines : MINT-SPIRONOLACTONE peut causer des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements, surtout au début du traitement, ce qui peut parfois provoquer des chutes ou des fractures osseuses. Évitez de conduire ou d'effectuer d'autres tâches qui exigent de la vigilance, telles que l'utilisation de machines, jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à MINT-SPIRONOLACTONE.

Développement des seins chez l'homme : MINT-SPIRONOLACTONE 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 d'MINT-SPIRONOLACTONE, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Analyses de laboratoire : MINT-SPIRONOLACTONE 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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec <Marque nominative> :

- Alcool, barbituriques (somnifères), narcotiques (médicaments puissants contre la douleur).
- Corticostéroïdes employés pour atténuer la douleur et l'enflure des articulations.
- Digoxine (médicament pour le cœur).
- Médicaments qui entraînent un taux élevé de potassium dans le sang.
- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Abiratérone pour traiter le cancer de la prostate.
- Autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques.
- Antipyrine pour soulager la douleur et l'enflure dans les oreilles en présence d'une infection de l'oreille moyenne.
- Cholestyramine pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang.
- Corticotropine (ou ACTH) employée pour traiter le syndrome de West.
- Héparine utilisée pour prévenir les caillots de sang.
- Norépinéphrine pour traiter l'hypotension (pression sanguine basse).
- Éplérénone pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension.

Comment prendre MINT-SPIRONOLACTONE :

- Prenez MINT-SPIRONOLACTONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- MINT-SPIRONOLACTONE est généralement pris 1 fois par jour au déjeuner, ou 2 fois par jour, au déjeuner et au dîner. Il est recommandé de prendre votre médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habitualle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction de l'affection pour laquelle MINT-SPIRONOLACTONE vous a été prescrit, de votre âge, des autres troubles ou maladies dont vous êtes atteint, et des autres médicaments que vous prenez, le cas échant. Selon votre réponse à MINT-SPIRONOLACTONE, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

Surdosage :

Une surdose peut causer les symptômes suivants :

- nausées et vomissements;
- somnolence;
- étourdissements;
- confusion;
- diarrhée;
- éruption cutanée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MINT-SPIRONOLACTONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, évitez de prendre la dose oubliée ou de doubler la dose. Sautez plutôt la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MINT-SPIRONOLACTONE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MINT-SPIRONOLACTONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- constipation, diarrhée;
- nausées, vomissements;
- perte d'appétit;
- maux d'estomac, indigestion;
- augmentation de volume des glandes dans la bouche;
- sécheresse de la bouche, soif;
- douleur abdominale et crampes;
- étourdissements, vertiges;
- sensation de picotements;
- maux de tête;
- somnolence;
- fièvre;
- agitation;
- baisse de la libido;
- crampes musculaires, spasmes, douleur et/ou faiblesse;
- hommes : enflure des seins et difficulté à avoir une érection ou à la maintenir;
- femmes : inconfort mammaire, menstruations irrégulières, parfois absentes, et saignements survenant après la ménopause;
- envie fréquente d'uriner.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT			
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (survenant quand vous passez	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
d'une position couchée ou assise à debout)			
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, battements du cœur irréguliers ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit, résultats anormaux à certaines analyses sanguines, changements de l'état mental (somnolence, confusion, coma)		✓	
Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision brouillée, fatigue			
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	
Confusion		✓	
Gynécomastie : augmentation du volume des seins chez l'homme		✓	
Vomissement de sang		✓	
Perte de poids rapide et excessive		✓	
Dyspnée (essoufflement)		✓	
Réaction urticarienne : apparition de taches rouges sur la peau, qui causent une sensation de brûlure, des démangeaisons ou des picotements		✓	
Ulcère à l'estomac (sensation de brûlure à l'abdomen) : brûlures d'estomac, maux de ventre persistants, perte d'appétit, perte de poids		✓	
Problèmes aux poumons : douleur thoracique, difficulté à respirer			✓
RARE			
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : tendance à faire des bleus ou à saigner plus longtemps lors d'une blessure, fatigue, faiblesse		✓	
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS RARE			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], érythrodermie bulleuse avec épidermolyse [syndrome de Lyell], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) : 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 cutanée, 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			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-SPIRONOLACTONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.mintpharmaceuticals.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-398-9696.

Le présent dépliant a été rédigé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision 01 AOÛT 2023.