

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

PrTEVA-SPIRONOLACTONE

Comprimés de spironolactone

Comprimés de 25 mg et 100 mg, destinés à la voie orale

USP

Antagoniste de l'aldostérone

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 28 juin 2011

Date de révision :
Le 15 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281207

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

S.O.	S.O.
------	------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Cas particuliers	13
7.1.1 Grossesse.....	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
9.4 Interactions médicament-médicament	18
9.5 Interactions médicament-aliments.....	20
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	20
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1 Mode d'action	21
10.2 Pharmacodynamie.....	21
10.3 Pharmacocinétique.....	22
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	23
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
14 ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'essai	25
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	31

15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	34
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-SPIRONOLACTONE (comprimés de spironolactone) est indiqué pour les affections suivantes :

- **Hyperaldostéronisme primaire**

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

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

- **Troubles œdémateux**

- **Insuffisance cardiaque congestive**

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

- **Cirrhose du foie accompagnée d'œdème et(ou) d'ascite**

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

- **Syndrome néphrotique**

TEVA-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 modifie le processus pathologique sous-jacent.

- **Hypertension essentielle**

TEVA-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, TEVA-SPIRONOLACTONE a un effet antihypertensif léger à modéré.

○ **Hypokaliémie**

TEVA-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 sous digitaliques, quand on juge que les autres mesures ne conviennent ou ne suffisent pas.

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 la spironolactone n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : D'après les données provenant des études cliniques et l'expérience acquise chez les personnes âgées, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament varient en fonction de l'âge des sujets.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-SPIRONOLACTONE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la spironolactone ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Anurie
- Maladie d'Addison
- Insuffisance rénale aiguë ou dysfonctionnement rénal important (DFG < 30 mL/min/1,73 m²)
- Hyperkaliémie
- Grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#))
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#))
- En association avec l'éplérénone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, a\) Hyperkaliémie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- En association avec l'héparine ou une héparine de bas poids moléculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Équilibre électrolytique, a\) Hyperkaliémie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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).

Suivez les directives de votre professionnel de la santé quant à l'adoption d'une alimentation à faible teneur en sel ou en sodium et d'un programme d'exercices quotidiens.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

1. Diagnostic et traitement de l'hyperaldostéronisme primaire

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

Épreuve longue : Administrer TEVA-SPIRONOLACTONE à raison de 400 mg par jour pendant 3 à 4 semaines. La normalisation de l'hypokaliémie et de la tension artérielle suggère un diagnostic de présomption d'hyperaldostéronisme primaire.

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

Après avoir établi le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire par des méthodes plus définitives, on peut administrer TEVA-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 ou au syndrome néphrotique

Quand TEVA-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 administré en doses quotidiennes uniques ou fractionnées. Certains patients peuvent répondre de façon adéquate à une posologie de seulement 75 mg par jour. Si on n'obtient pas de diurèse adéquate après 5 jours de traitement, on administrera un second diurétique pour obtenir un effet additif. Parfois, en cas d'œdème grave et résistant, on peut ajouter un glucocorticoïde puissant à cette association diurétique. On recommande habituellement une posologie quotidienne initiale de 100 mg de TEVA-SPIRONOLACTONE (mais pouvant aller 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 (1,5 mg/lb) de poids corporel 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

TEVA-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. TEVA-SPIRONOLACTONE a un effet antihypertensif léger à modéré.

Pour les adultes, on recommande une posologie quotidienne initiale de 50 à 100 mg de TEVA-SPIRONOLACTONE (en doses uniques ou fractionnées). TEVA-SPIRONOLACTONE peut également être administré avec des diurétiques agissant plus en amont du tube rénal ou avec d'autres antihypertenseurs. Il faut parfois attendre 2 semaines avant que la réponse au traitement se stabilise, aussi maintiendra-t-on 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 inférieures à 200 mg/jour.

4. Hypokaliémie

Administré à des posologies allant de 25 à 100 mg par jour, TEVA-SPIRONOLACTONE 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 du [tableau 1](#).

Tableau 1 — Posologie de TEVA-SPIRONOLACTONE*

AFFECTION	TYPE D'ÉPREUVE	En doses quotidiennes uniques ou fractionnées	
		POSOLOGIE INITIALE	DOSE MAXIMALE
Hyperaldostéronisme primaire	Épreuve longue :	400 mg/jour x 3-4 semaines	-
	Épreuve courte :	400 mg/jour x 4 jours	-
	Préparation en vue d'une chirurgie :	100-400 mg/jour	400 mg/jour
Troubles œdémateux			
Insuffisance cardiaque	-	100 mg/jour	200 mg/jour

Cirrhose	Ratio Na ⁺ /K ⁺ > 1		
	Ratio Na ⁺ /K ⁺ < 1 urinaires	100 mg/jour 200-400 mg/jour	100 mg/jour 400 mg/jour
Syndrome néphrotique	-	100 mg/jour	200 mg/jour
Hypertension essentielle	-	50-100 mg/jour	200 mg/jour
Hypokaliémie	-	25-100 mg/jour	100 mg/jour

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

4.5 Dose oubliée

Prendre la dose oubliée dès la constatation de l'oubli. Si l'heure de la dose suivante approche, attendre le moment de la dose suivante et sauter la dose oubliée. Ne pas doubler la dose pour compenser une 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 maculopapuleuses 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 nul 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 la spironolactone 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 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 25 mg et de 100 mg	AD&C jaune n° 6, arôme naturel de menthe poivrée, D&C jaune n° 10, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

TEVA-SPIRONOLACTONE à 25 mg : Comprimés de couleur crème, ronds, biconvexes, à odeur de menthe poivrée, portant les inscriptions **2** et **5** de part et d'autre de la rainure verticale sur un côté et un **N** modifié sur l'autre.

Offert en flacons de 500 comprimés et en boîtes de 100 comprimés (bandelettes de doses unitaires).

TEVA-SPIRONOLACTONE à 100 mg : Comprimés de couleur crème, ronds, biconvexes, à odeur de menthe poivrée, portant les inscriptions **N** et **N** modifiés de part et d'autre de la rainure verticale sur un côté et **100** sur 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 : TEVA-SPIRONOLACTONE (spironolactone) ne doit être utilisé que pour traiter les affections énumérées sous [1 INDICATIONS](#).

Suppléments de potassium (K⁺) : En raison du risque d'hyperkaliémie, les patients traités par TEVA-SPIRONOLACTONE doivent restreindre leur consommation d'aliments riches en potassium et éviter de prendre des suppléments de potassium ou d'autres diurétiques d'épargne potassique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Tumorigénicité : Les études de toxicité chronique ont montré que la spironolactone est tumorigène chez le rat. Des cas de cancer du sein et d'autres néoplasmes (intestinal, pancréatique, etc.) ont été signalés durant la période de pharmacovigilance.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

On a signalé des cas de somnolence et d'étourdissements. Le patient doit être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce que sa réponse au traitement initial ait été établie.

Système endocrinien et métabolisme

Gynécomastie : Les médecins doivent être avisés de la possibilité de gynécomastie comme effet indésirable de l'emploi de TEVA-SPIRONOLACTONE. La gynécomastie semble être liée à la

posologie et à la durée du traitement; elle est normalement réversible à l'arrêt du traitement. En cas de gynécomastie, on cessera 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. Comme un traitement diurétique intense peut précipiter la survenue d'une encéphalopathie hépatique, il faut se montrer prudent lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou grave.

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

Hématologie

Équilibre électrolytique : En raison de l'effet diurétique de TEVA-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 de l'azote uréique du sang, en particulier chez les personnes âgées et/ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante.

a) Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut se développer chez les patients traités par TEVA-SPIRONOLACTONE si l'apport potassique est excessif. Cette hyperkaliémie peut entraîner des irrégularités cardiaques pouvant éventuellement provoquer la mort. Une 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. Par conséquent, on ne doit généralement pas administrer de suppléments potassiques en concomitance avec TEVA-SPIRONOLACTONE. TEVA-SPIRONOLACTONE ne doit pas être administré en même temps que d'autres diurétiques d'épargne potassique. La spironolactone a été associée à une hyperkaliémie grave lorsqu'elle a été administrée 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 en concomitance avec de l'héparine, avec une héparine de bas poids moléculaire, ou encore en présence d'autres affections ou avec des médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie peut conduire à une hyperkaliémie prononcée (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 primordial de surveiller la kaliémie et de prendre les mesures qui s'imposent chez les patients atteints

d'insuffisance cardiaque qui reçoivent TEVA-SPIRONOLACTONE. Éviter l'utilisation d'autres diurétiques d'épargne potassique. Éviter l'administration orale de suppléments de potassium chez les patients dont la kaliémie est $> 3,5$ mEq/L. On ne dispose pas d'information concernant les patients dont la créatinine sérique est $> 2,5$ mg/dL ou qui ont récemment connu une hausse de la créatininémie > 25 %. On recommande de surveiller le potassium et la créatinine aux intervalles suivants : une semaine après le début du traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE ou une augmentation de la dose, tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant un an, et enfin une fois tous les 6 mois. Interrompre ou suspendre le traitement en cas de hausse du potassium sérique à > 5 mEq/L ou de hausse de la créatinine sérique à > 4 mg/dL.

Hyperkaliémie chez les diabétiques

Compte tenu du risque accru d'hyperkaliémie chez les patients diabétiques traités par TEVA-SPIRONOLACTONE, ces derniers doivent eux aussi être surveillés de près. La fonction rénale et les taux sériques de potassium doivent être évalués avant le début du traitement, puis dans les jours qui suivent ainsi qu'après quelques semaines, surtout chez les patients à risque qui sont âgés. On recommande de surveiller le potassium et la créatinine aux intervalles suivants : une semaine après le début du traitement par la spironolactone ou une augmentation de la dose, tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant un an, et enfin une fois tous les 6 mois.

On peut traiter rapidement l'hyperkaliémie en administrant dès que possible 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 peut être répétée en cas de besoin. On doit cesser l'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE et limiter l'apport de potassium (y compris de potassium alimentaire).

b) Hyponatrémie

Pendant l'administration de TEVA-SPIRONOLACTONE, les patients présentant une carence sodique doivent être surveillés attentivement et tout signe de déséquilibre électrolytique devra être soigneusement suivi.

TEVA-SPIRONOLACTONE, administré de façon concomitante avec d'autres diurétiques, peut entraîner ou aggraver une hyponatrémie, dont les manifestations sont la sécheresse buccale, la soif, la léthargie et la somnolence.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Troubles de la fonction hépatique : TEVA-SPIRONOLACTONE doit être utilisé avec prudence en présence de troubles de la fonction hépatique, car la moindre variation de l'équilibre hydroélectrolytique peut précipiter un coma hépatique.

Traitement de la cirrhose : Bien que des doses élevées de TEVA-SPIRONOLACTONE soient requises pour traiter l'œdème et l'ascite chez les patients atteints de cirrhose, on peut réduire la

posologie avant l'obtention d'une diurèse complète, afin d'éviter la possibilité de déshydratation.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

La documentation médicale mentionne plusieurs cas d'interférence possible de la spironolactone ou de ses métabolites avec les dosages radio-immunologiques de la digoxine, mais on n'a pas encore établi l'ampleur 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 si ce dernier est effectué par la méthode de Mattingly, c'est-à-dire par fluorimétrie. Aucune interférence n'a été observée quand ce dosage est réalisé par la technique de liaison compétitive 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 un cathétérisme de la veine surrénale pour mesurer les concentrations d'aldostérone et l'activité rénine plasmatique.

Systeme nerveux

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

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction dans laquelle des rates ont reçu des doses de 15 et de 50 mg/kg/jour de spironolactone dans leur nourriture, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé, mais une légère augmentation de la mortalité a été observée à la dose la plus élevée. L'injection de spironolactone (100 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale pendant 7 jours) à des rates a donné lieu à un cycle œstral plus long, le traitement ayant prolongé la période de diœstrus et provoqué un diœstrus permanent durant 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'œstrogènes circulants, phénomènes pouvant nuire à l'accouplement, à la fertilité et à la fécondité. Après l'administration de spironolactone (100 mg/kg/jour 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/jour, on a en outre observé un prolongement de la période de latence précédant l'accouplement.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

La spironolactone et ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire. Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. TEVA-SPIRONOLACTONE ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes nubiles qui reçoivent TEVA-SPIRONOLACTONE doivent être informées des risques pour le fœtus et on doit leur conseiller d'éviter toute grossesse avant ou pendant le traitement.

La spironolactone n'a eu aucun effet tératogène chez la souris. Une réduction du taux de conception, une augmentation du taux de résorption fœtale et une réduction du nombre de naissances vivantes ont été observées chez des lapines ayant reçu de la spironolactone. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez les rats ayant reçu de fortes doses de ce produit, mais on a constaté l'apparition de quelques effets dose-dépendants, à savoir une hypoprolactinémie et une diminution du poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales chez les mâles et une 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 chez le rat a fait état d'une féminisation des organes génitaux externes chez les fœtus mâles.

7.1.2 Allaitement

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

On retrouve la canrénone, un métabolite majeur (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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Crampes dans les jambes, spasmes musculaires, rhabdomyolyse, myalgie, faiblesse.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Gynécomastie* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse](#)), dysfonction érectile (incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection), anomalies du sperme (avec baisse de la motilité ou du nombre des spermatozoïdes), règles irrégulières ou aménorrhée, saignements post-ménopausiques, néoplasme mammaire bénin, douleurs mammaires, carcinome mammaire (y compris chez les patients de sexe masculin).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), alopecie, hypertrichose.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Leucopénie (y compris l'agranulocytose), thrombopénie, anémie.

Troubles digestifs : Diarrhée, crampes, hémorragie gastrique, gastrite, nausées, ulcération, vomissements.

Troubles du système immunitaire : Fièvre médicamenteuse, urticaire, éruptions cutanées maculopapuleuses ou érythémateuses, réactions anaphylactiques, vascularite, prurit, éruption cutanée.

Troubles du système nerveux et troubles psychiques : Confusion mentale, ataxie, céphalées, somnolence, léthargie, étourdissements, modification de la libido.

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

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : Perturbations électrolytiques, hyperkaliémie.

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dysphonie, dyspnée.

* La spironolactone peut causer de la gynécomastie, aussi les médecins doivent-ils être conscients de cette possibilité. L'apparition de la gynécomastie est liée à la dose comme à la durée du traitement. En cas de gynécomastie, cesser l'administration du médicament. En général, la gynécomastie se résorbe à l'arrêt du traitement, mais dans de rares cas, l'augmentation du volume des seins peut persister.

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Tableau 3 – Effets indésirables observés après la commercialisation de TEVA-SPIRONOLACTONE

Les effets indésirables figurant dans le tableau 3 sont considérés comme étant très rares (fréquence : < 1/10 000 ; < 0,01 %).

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance médullaire, lymphadénopathie Neutropénie, pancytopénie, lymphopénie, splénomégalie, coagulopathie Éosinophilie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire/sinusal, torsades de pointes, bloc auriculoventriculaire (du 1 ^{er} /2 ^e degré, complet), bloc de branche (gauche), bloc sino-auriculaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, anomalie de la conduction intraventriculaire, tachycardie ventriculaire/supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires/supraventriculaires, cardiomégalie, myocardiopathie, choc cardiogénique, maladie du sinus, insuffisance cardiaque, fibrillation ventriculaire, fibrillation/flutter auriculaire, tachycardie, coronaropathie, trouble cardiovasculaire, bradycardie sinusale, angor instable, angine de poitrine, insuffisance tricuspидienne, insuffisance mitrale, palpitations, arythmie, épanchement péricardique, cyanose, occlusion de l'artère coronaire
Troubles otiques et labyrinthiques	Surdité, hypoacousie, vertiges, troubles otiques, otalgie, acouphènes
Troubles endocriniens	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles oculaires	Rétinopathie diabétique, cataractes, vue brouillée, déficience visuelle
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite, hémorragie GI, varices œsophagiennes, occlusion intestinale, polypose colique, diverticulite, hernie hiatale, iléus paralytique, méléna, maladie coéliqua, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, duodénite, haut-le-cœur, trouble gastrique, trouble gastro-intestinal, distension abdominale, dyspepsie, dysphagie, constipation
Troubles généraux et problèmes au point	Mort subite, insuffisance multiviscérale, hypothermie, œdème périphérique, œdème facial, douleur/malaise thoracique, détérioration de la santé physique générale, trouble de la démarche, enflure, frissons, douleur, asthénie, fatigue

d'administration	
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, insuffisance/nécrose/cirrhose/stéatose hépatiques Hypertension portale, syndrome hépatorénal, thrombose de la veine porte Ictère cholestatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase, jaunisse, hyperbilirubinémie, trouble de la vésicule biliaire
Système immunitaire	Choc anaphylactique
Infections and infestations	Choc septique, pneumonie, sepsis, infection des voies respiratoires, empyème, bronchite, pyélonéphrite, infection bactérienne/fongique/virale, infection des voies urinaires, zona, diverticulite, gastro-entérite, mastite, cystite, cellulite, sinusite, onychomycose
Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles	Traumatisme crânien, chute, fracture de la cheville, fracture du membre inférieur, contusion, accident de la circulation routière, blessure
Examens	Prolongation de l'intervalle QT, prolongation du complexe QRS, anomalie à l'électrocardiographie, hausse de la créatininémie, augmentation/diminution de la tension artérielle, hausse de la bilirubine sanguine, hausse des transaminases, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse du rapport normalisé international, hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de la gamma-glutamyltransférase, résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, diminution de l'hématocrite, augmentation/diminution de la glycémie, hausse de la lactate déshydrogénase sanguine, diminution du potassium sanguin, hausse de l'amylase, diminution de la chlorurémie, présence de sang occulte dans les selles, hausse de l'aldostérone sanguine, augmentation de l'acide urique sanguin, diminution du débit urinaire, augmentation du nombre de leucocytes, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation/diminution du poids
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diabète, hypoglycémie/hyperglycémie, rétention liquidienne, hypovolémie Déshydratation, hypomagnésémie, hypocalcémie/hypercalcémie, alcalose métabolique Hyperammoniémie, goutte, malnutrition, obésité, diminution de l'appétit

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé/syndrome lupique, polyarthrite rhumatoïde, arthrose, hémorragie musculaire, ostéogénie, ostéoporose, spasmes/faiblesse/douleur musculaires, bursite, malaise dans un membre, arthropathie, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur dans les extrémités
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés	Carcinome du pancréas, néoplasme pulmonaire malin, cancer du foie. Néoplasme malin, cancer du côlon, carcinome gastro-intestinal, lymphome
Troubles du système nerveux	Hémorragie cérébrale, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, coma, dépression/altération du niveau de conscience, accident ischémique transitoire, encéphalopathie hépatique, hydrocéphalie, encéphalopathie, atrophie du cerveau, paralysie, convulsion, 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, hypocinésie, nystagmus, trouble de l'élocution, trouble de l'équilibre
Troubles psychiques	Suicide/tentative de suicide/idéation suicidaire, hallucinations, dépression, trouble psychotique, comportement anormal, apathie, désorientation visuelle, état confusionnel, insomnie, anxiété, agitation, abus de médicaments
Troubles rénaux et urinaires	Anurie, insuffisance rénale chronique, nécrose tubulaire rénale, néphrite tubulo-interstitielle, néphropathie toxique, néphropathie diabétique, insuffisance prérénale, protéinurie, néphrolithiase, kystes rénaux, rétention urinaire, hématurie, dysurie, chromaturie, pollakiurie, oligurie, polyurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires	Masse dans le sein, enflure mammaire, hémorragie génitale, trouble utérin
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Arrêt/trouble/détresse/insuffisance respiratoires Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire Atélectasie, bronchospasme, pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie par aspiration, asthme, respiration sifflante, épanchement pleural, MPOC, hémoptysie, syndrome d'apnée du sommeil, hypoxie, trouble pulmonaire, douleur oropharyngée, épistaxis, toux, râles
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée toxique, œdème de Quincke, nécrose/exfoliation cutanée, kératose lichénoïde, éruption médicamenteuse, dermatite bulleuse/exfoliative, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité, hyperhidrose, lichen plan, ulcère cutané, eczéma,

	pemphigoïde, dermatite, érythème, purpura, cloque, sécheresse cutanée, changement de couleur de la peau, sueurs froides
Interventions chirurgicales et médicales	Chirurgie, hystérectomie, arthroplastie du genou
Troubles vasculaires	Collapsus circulatoire, choc hypovolémique, choc hémorragique, choc, infarctus, hémorragie, thrombose, hypotension, hypotension orthostatique, artériopathie périphérique oblitérante, artériosclérose, thrombose veineuse profonde, trouble vasculaire périphérique, maladie veineuse périphérique, phlébite, angiopathie, lymphœdème, hématome, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Spironolactone	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	T	L'hypotension orthostatique peut être accentuée.	La consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques doit être évitée, en particulier au début du traitement.
Antipyrine	T	La spironolactone active le métabolisme de l'antipyrine.	
Cholestyramine/chlorure d'ammonium	ÉC	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 hormone corticotrope (ACTH)	T	L'administration de spironolactone avec ces substances peut accentuer une carence électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.	Surveiller le potassium sérique et ajuster la médication au besoin.
Diurétiques et	ÉC	Bien que TEVA-	On recommande donc de

Spironolactone	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
antihypertenseurs		<p>SPIRONOLACTONE puisse être administré de façon concomitante avec des diurétiques et des antihypertenseurs, son effet est additif.</p> <p>Des cas d'hyperkaliémie ont été liés 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.</p>	réduire la dose de ces agents, en particulier, dans le cas des agents ganglioplégiques, dont la posologie doit être réduite d'au moins 50 % quand on ajoute TEVA-SPIRONOLACTONE au schéma thérapeutique.
Éplérénone	EC	Des cas d'hyperkaliémie grave ont été associés à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'aldostérone et de spironolactone.	
Héparine, héparine de bas poids moléculaire	EC	L'utilisation concomitante de spironolactone et d'héparine ou d'une héparine de bas poids moléculaire peut entraîner une hyperkaliémie grave.	
Médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie	T	L'utilisation concomitante de spironolactone et de médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie peut entraîner une hyperkaliémie grave.	
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	ÉC	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	On doit parfois réduire la dose d'entretien de digoxine quand on administre de la spironolactone. On doit aussi surveiller

Spironolactone	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		intoxication digitalique.	attentivement le patient pour éviter l'administration d'une quantité excessive ou insuffisante de digitaline.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	ÉC	Les AINS, comme l'AAS, l'acide méfénamique et l'indométacine peuvent atténuer l'effet natriurétique des diurétiques en raison l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. À ce titre, il a été montré qu'ils atténuent l'effet diurétique de la spironolactone. Des cas d'hyperkaliémie ont été associés à l'utilisation concomitante d'indométacine et de diurétiques d'épargne potassique.	Cependant, 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 rénale plasmatique chez les hypertendus. Si l'utilisation d'un traitement combiné est nécessaire, il faut alors surveiller la fonction rénale, le potassium sérique et la tension artérielle de près. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire.
Abiratérone	ÉC	La spironolactone se lie aux récepteurs androgéniques et pourrait faire augmenter les taux d'antigène prostatique spécifique (APS) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate qui reçoivent un traitement par l'abiratérone.	

Légende : ÉC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Dans une étude menée chez 9 sujets auxquels de la spironolactone a été administrée avec de la nourriture, l'ASC₀₋₂₄ de la spironolactone a presque doublé, tandis que la C_{max} a été multipliée par un facteur de > 2. Dans le même temps, la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ de la canrénone ont toutes deux augmenté d'environ 1,4 fois.

On ignore la portée clinique de cette observation.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La documentation médicale fait état de plusieurs cas d'interférence possibles entre la spironolactone ou ses métabolites et 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, agissant essentiellement par liaison compétitive avec les récepteurs au niveau du site d'échange sodium-potassium dépendant de l'aldostérone, dans les tubes contournés distaux. La spironolactone augmente l'excrétion d'eau et de sodium 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. Elle peut être administrée seule ou en association avec des agents diurétiques agissant davantage en amont du tube rénal.

10.2 Pharmacodynamie

L'hyperaldostéronisme primaire et secondaire s'accompagne de taux élevés du minéralocorticoïde qu'est l'aldostérone. Les états œdémateux dans lesquels un hyperaldostéronisme secondaire est habituellement en cause comprennent l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique et le syndrome néphrotique. La spironolactone, en se liant aux récepteurs de l'aldostérone de façon compétitive, permet le traitement efficace de l'œdème et de l'ascite. La spironolactone contrecarre l'hyperaldostéronisme secondaire induit par la perte volumique et la perte de sodium associée, causées par le traitement diurétique.

La spironolactone permet d'abaisser la tension artérielle systolique et diastolique chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire. 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.

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 augmentait les taux d'acide urique dans le sérum, précipitait la goutte ou modifiait le métabolisme des glucides.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 — Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la spironolactone mesurés chez des volontaires sains ayant reçu des doses quotidiennes de 100 mg pendant 15 jours

	C _{max}	t _{max}	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞}	CL	Vd
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 _{1/2} β)	1,30	—	—

Métabolisme

La spironolactone est métabolisée rapidement et de façon importante en plusieurs métabolites, dont la canrénone et la 7-thiométhylspironolactone, lesquelles sont toutes deux actives sur le plan pharmacologique. Environ 25 % à 30 % de la dose administrée est transformée en canrénone, laquelle atteint ses taux sériques de pointe entre 2 et 4 heures après une dose orale unique de spironolactone. Lorsqu'elle se situe entre 25 mg et 200 mg, la dose unique de spironolactone présente une corrélation à peu près linéaire avec les concentrations 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 de clairance de la canrénone, après l'administration de doses multiples de spironolactone, indiquent que l'accumulation de la canrénone dans l'organisme serait moindre avec une seule dose de 100 mg par jour qu'avec 4 doses de 25 mg par jour. Plus de 90 % de la spironolactone et de la canrénone se lient aux protéines plasmatiques. Les métabolites de la spironolactone sont éliminés aussi bien dans l'urine (32 % à 53 %) que dans les fèces, *via* la bile (14 % à 36 %).

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : La spironolactone n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les enfants. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de la spironolactone n'ont pas été établies chez les enfants.

- **Personnes âgées** : La spironolactone n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les personnes âgées. La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance hépatique** : La spironolactone n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : La spironolactone n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. TEVA-SPIRONOLACTONE est contre-indiqué en présence d'anurie, d'insuffisance rénale aiguë ou d'une altération grave de la fonction rénale ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et l'humidité.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune information n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

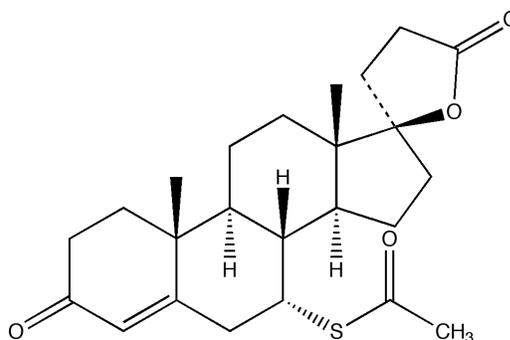
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Spironolactone

Dénomination systématique : γ -Lactone de l'acide (7 α , 17 α)-7-(acétylthio)-17-hydroxy-3-oxoprégn-4-ène-21-carboxylique

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₃₂O₄S ; 416,6 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'essai

Ascite

Les études dont on dispose suggèrent que la spironolactone (100 à 400 milligrammes [mg] tous les jours) est efficace pour le traitement des ascites cirrhotiques des patients non azotémiques. Une dose initiale de 100 à 200 mg/jour en dose unique est ainsi recommandée. Certains patients peuvent avoir besoin de doses pouvant aller jusqu'à 1000 mg/jour. Lorsque la spironolactone est administrée à des doses de 300 à 600 mg/jour, 50 % à 90 % des patients ont une diurèse satisfaisante, ce qui suggère que l'hyperaldostéronisme joue un rôle important dans la pathogenèse des ascites chez les patients cirrhotiques. En raison du risque d'hyperkaliémie, l'administration de spironolactone doit être évitée chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'ajout de spironolactone au traitement standard (p.ex., inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], digoxine, diurétique thiazidique et diurétiques de l'anse) réduit de façon significative la morbidité (c.-à-d., réduction du taux d'hospitalisation, amélioration des symptômes) et la mortalité. La spironolactone améliore la tolérance à l'effort et le volume ventriculaire gauche ainsi que la fonction systolique (c.-à-d., la fraction d'éjection) des patients atteints d'insuffisance cardiaque suivant déjà un traitement standard comprenant un inhibiteur de l'ECA à la dose maximale tolérée. La combinaison de spironolactone et d'inhibiteurs de l'ECA est efficace pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, cette combinaison ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

La spironolactone améliore la tolérance à l'effort et le volume ventriculaire gauche (VG) ainsi que la fonction systolique des patients atteints d'insuffisance cardiaque et suivant déjà un traitement standard comprenant un inhibiteur de l'ECA à la dose maximale tolérée. Le volume auriculaire gauche de fin de systole diminuait de façon significative chez les patients recevant de la spironolactone en comparaison de l'état initial ($p < 0,01$). La fraction d'éjection du ventricule gauche (VG) a présenté une amélioration significative chez les patients ayant reçu de la spironolactone et est restée la même chez les témoins (groupe de traitement par temps d'interaction, $p = 0,02$). Par rapport à ce qu'elle était initialement, la consommation maximale d'oxygène a diminué de manière significative dans le groupe témoin ($p = 0,001$), mais elle n'a pas varié dans le groupe sous spironolactone (groupe de traitement par temps d'interaction, $p = 0,05$). Un effet dose-dépendant a été observé relativement à la fraction d'éjection du ventricule gauche et à la tolérance à l'effort, les bienfaits les plus importants ayant été constatés chez les patients ayant reçu la spironolactone à raison de 50 mg/jour (voir les [tableaux 6](#) et [7](#)).

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

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
1	12 mois, parallèle, double insu, non contrôlé par placebo	- 12,5-50 p.o. - Groupe témoin	n = 106 patients traités par digitaliques, diurétiques et bêtabloquants	62,1 ± 8,3	92/14

Tableau 7 – Résultats de l'étude n° 1 sur l'insuffisance cardiaque

Critère de jugement primaire	Valeur associée et signification statistique, pour le médicament à des posologies données	Valeur associée et signification statistique, pour le placebo ou le témoin actif
Effet sur la fonction ventriculaire gauche (VG)	VFDVG : Initial 275 ± 104 mL Suivi 251 ± 105 mL (p = 0,06) VFSVG : Initial 188 ± 94 mL Suivi 171 ± 97 mL (p = 0,03)	VFDVG : Initial 275 ± 80 mL Suivi 253 ± 89 mL (p = NS) VFSVG : Initial 173 ± 71 mL Suivi 168 ± 79 mL (p = NS)

VFDVG = volume de fin de diastole du ventricule gauche; VFSVG = volume de fin de systole du ventricule gauche; NS = statistiquement non significatif

Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, l'ajout de spironolactone au traitement standard réduit de façon significative la morbidité et la mortalité. Dans l'étude RALES (Randomized Spironolactone Evaluation Study – Étude d'évaluation randomisée sur la spironolactone), des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]; fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %) qui recevaient un traitement standard (c.-à-d., inhibiteur de l'ECA, diurétique de l'anse, digoxine) ayant reçu soit de la spironolactone, soit un placebo. L'étude a été interrompue de façon précoce, après une période moyenne de suivi de 24 mois. On a enregistré une réduction de 30 % du risque de décès ($p < 0,001$). La réduction du risque de décès du groupe traité par la spironolactone a été attribuée à un risque plus faible, à la fois de décès par insuffisance cardiaque évolutive et de mort subite pour des raisons cardiaques. Le taux d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque en état d'aggravation était de 35 % plus faible dans le groupe traité par la spironolactone que dans le groupe sous placebo ($p < 0,001$). De plus, le taux d'hospitalisation pour l'ensemble des causes cardiaques était 30 % inférieur pour le groupe sous spironolactone que pour le groupe sous placebo ($p < 0,001$). La réduction du risque de décès et d'hospitalisation a été observée après deux à trois mois de traitement et a persisté tout au long de l'étude. Une amélioration significative des symptômes d'insuffisance cardiaque ($p < 0,001$) a été observée chez les patients traités par la spironolactone (41 % des patients ont présenté une amélioration, 21 % n'ont pas présenté de modifications et 38 % ont vu leur état s'aggraver) par

comparaison avec le groupe sous placebo (33 % des patients ont présenté une amélioration, 18 % n'ont pas présenté de changement et 48 % ont vu leur état s'aggraver). Une gynécomastie ou des douleurs mammaires ont été observées chez 10 % des hommes du groupe sous spironolactone et chez 1 % des hommes du groupe sous placebo ($p < 0,001$). La fréquence des cas d'hyperkaliémie grave était minime et similaire dans les deux groupes (voir les [tableaux 8 et 9](#)).

Tableau 8 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
2	24 mois, parallèle, double insu, contrôlé par placebo	- 25 à 50 p.o. - placebo	1663 patients traités par inhibiteurs de l'ECA, diurétiques et digoxine pour la plupart des cas	65 ± 12	73/27

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

Critère de jugement primaire	Valeur associée et signification statistique, pour le médicament à des posologies données	Valeur associée et signification statistique, pour le placebo ou le témoin actif
Décès toutes causes confondues	284 décès (35 %) RR = 0,70, IC 95 % : 0,60-0,82, $p < 0,001$	386 décès (46 %)

Les résultats d'une étude menée chez 214 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes fonctionnelles II à IV de la NYHA indiquent que l'ajout de spironolactone au traitement classique comprenant inhibiteurs de l'ECA, diurétiques de l'anse et digoxine est sûr et efficace pour bloquer les effets de l'aldostérone. En plus du traitement classique, les patients ont reçu soit un placebo, soit de la spironolactone à raison de 12,5, 25, 50 ou 75 mg une fois par jour pendant 12 semaines (voir le [tableau 10](#)).

Tableau 10 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude RALES sur l'insuffisance cardiaque

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
----------	-----------------	---	----------------------	-----------------------	------------

3	12 semaines, parallèle, double insu, contrôlé par placebo	- 12,5 p.o. - 25 p.o. - 50 p.o. - 75 p.o. - placebo	214 patients traités par inhibiteurs de l'ECA, diurétiques +/- digoxine	63 ± 12 61 ± 9 62 ± 13 62 ± 13 61 ± 12 (placebo)	78/22 82/18 74/26 88/12 83/16 (placebo)
---	---	---	---	--	---

Par comparaison avec le placebo, l'ajout de spironolactone a produit une augmentation statistiquement significative de l'activité rénine plasmatique et de l'excrétion d'aldostérone et une diminution de la pression artérielle et du facteur natriurétique pro-auriculaire. Les concentrations urinaires d'aldostérone et l'activité rénine plasmatique ont augmenté de manière dose-dépendante. Une hypokaliémie s'est manifestée chez 10 % des patients ayant reçu le placebo et chez 0,5 % de ceux ayant reçu de la spironolactone. La fréquence d'hyperkaliémie a augmenté avec l'administration de doses de spironolactone supérieures ou égales à 50 mg. Une hyperkaliémie a été observée chez 5 % des patients sous placebo et chez 5 %, 13 %, 20 % et 24 % des patients ayant reçu de la spironolactone à raison de 12,5, 25, 50 et 75 mg respectivement. Aucune modification statistiquement significative de l'état clinique des patients sous spironolactone n'a été observée par rapport à celui des patients sous placebo.

L'administration de spironolactone à des patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant des doses normales d'énalapril et de furosémide a entraîné une augmentation du magnésium sérique et une diminution des arythmies ventriculaires. Lors d'une étude menée chez 42 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle II ou III de la NYHA et recevant de l'énalapril (dose moyenne de 17 mg/jour) et du furosémide (dose moyenne de 72 mg/jour), l'administration de spironolactone à raison de 100 mg/jour a entraîné une modification statistiquement significative des paramètres suivants : augmentation du magnésium plasmatique, diminution de la rétention de sodium, réduction de l'excrétion urinaire du potassium et du magnésium, élévation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique et réduction des extrasystoles ventriculaires (voir le [tableau 11](#)).

Tableau 11 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
4	8 semaines, parallèle, double insu, contrôlé par placebo	-50-100 p.o. -placebo	214 patients traités par inhibiteurs de l'ECA et diurétiques	68 ± 3 70 ± 2 (placebo)	22/6 10/14 (placebo)

Une étude similaire sur l'insuffisance cardiaque a montré que l'ajout de 50 mg à 75 mg par jour de spironolactone réduit de façon significative la fréquence horaire des extrasystoles ventriculaires par rapport à l'état initial ($p < 0,0001$). Les épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue durant l'effort ont accusé une réduction de 100 % dans le groupe sous spironolactone et de 33 % dans le groupe témoin. Il a été considéré que l'antagonisme de l'aldostérone pouvait être un mécanisme important dans la réduction de ces arythmies (voir le [tableau 12](#)).

Tableau 12 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude sur l'insuffisance cardiaque

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
5	20 semaines, parallèle, non contrôlé par placebo (4 semaines d'observation + 16 semaines de traitement)	-50 p.o. x 12 semaines et ensuite 25 p.o. x 4 semaines -groupe témoin	35 patients traités par inhibiteurs de l'ECA, diurétiques et digoxine	48 ± 9	32/3

Hypertension

La spironolactone, en doses allant jusqu'à 400 mg/jour, est efficace dans le traitement de l'hypertension, entraînant une réduction de la pression artérielle en position verticale comme en décubitus dorsal, les valeurs moyennes rapportées étant de 20 à 30 mmHg pour la pression systolique et de 5 à 20 mmHg ou plus pour la pression diastolique. La spironolactone a été démontrée comme étant un traitement efficace pour les patients atteints d'hypertension réfractaire — patients afro-américains et patients caucasiens, atteints ou non d'aldostéronisme primaire — qui recevaient un traitement multimédicamenteux comprenant un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Les effets antihypertenseurs de la spironolactone persistent pendant une à deux semaines après l'interruption du traitement.

La spironolactone à faible dose ajoutée à un traitement multimédicamenteux est efficace chez les patients afro-américains et caucasiens, avec ou sans aldostéronisme primaire, et présentant une hypertension réfractaire. Dans cette étude, des patients recevant un traitement multimédicamenteux comprenant un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA) ont reçu de la spironolactone à une dose variant entre 12,5 et 50 mg par jour comme traitement d'ajout afin d'obtenir une réduction complémentaire de la pression artérielle (voir le [tableau 13](#)).

Tableau 13 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude sur l'hypertension

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
6	6 mois, parallèle, double insu	-12,5-50 p.o.	76 patients traités par inhibiteurs de l'ECA ou BRA et diurétiques	55 ± 12	31/45

Au terme d'un suivi de six mois, la spironolactone avait produit une réduction supplémentaire moyenne de la pression artérielle similaire chez les patients afro-américains et les patients caucasiens, souffrant ou non d'aldostéronisme primaire (réduction moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique, 25 et 12 mm Hg, respectivement). La réponse de la pression artérielle était également similaire chez les patients recevant un inhibiteur de l'ECA ou un BRA (bloqueur des récepteurs de l'angiotensine). Le nombre moyen d'antihypertenseurs utilisés par les sujets a également chuté considérablement entre le début de l'étude et le suivi de six mois ($p < 0,05$), tant chez les patients atteints d'aldostéronisme primaire que chez ceux qui n'en souffraient pas. Il faut faire remarquer que les patients présentant un aldostéronisme primaire étaient plus susceptibles de voir leur dose de spironolactone augmenter jusqu'à 50 mg/jour.

La spironolactone est sûre et efficace pour le traitement de l'hypertension réfractaire. Cette étude prospective portait sur 25 patients (âgés de 51 à 89 ans) présentant une hypertension réfractaire (hypertension d'une durée supérieure à six mois; pression artérielle [PA] supérieure à 140/90 mm Hg en dépit d'un traitement avec au moins deux agents antihypertenseurs administrés à la dose optimale). La spironolactone a été ajoutée au traitement antérieur à la posologie de 1 mg/kg/jour, laquelle a été réduite dès que la normalisation de la pression artérielle eut été atteinte (voir le [tableau 14](#)).

Tableau 14 — Sommaire de la démographie des patients de l'étude sur l'hypertension

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
6	3 mois, essai ouvert	1 mg/kg/jour p.o.	25	65 ± 11 (51-89)	10/15

Dans le cas des patients recevant un inhibiteur de l'ECA, cet agent a été remplacé par la spironolactone. Après un mois de traitement par la spironolactone, 23 patients ont obtenu une PA < 140/90 mm Hg. Les deux patients restants ont atteint une PA < 140/90 mm Hg après deux

mois. Après trois mois de traitement par la spironolactone, le nombre moyen d'agents antihypertenseurs requis par patient a diminué de façon significative, passant de 3,2 à 2,1 ($p < 0,001$). Cinq patients ont en outre vu leur pression artérielle maîtrisée adéquatement avec la spironolactone seule.

Hypokaliémie

La spironolactone a produit une augmentation dose-dépendante significative du potassium et de l'aldostérone plasmatiques et une réduction dose-dépendante du sodium et du bicarbonate plasmatiques chez 15 patients hypertendus prenant un diurétique. On a observé une variabilité dans les réponses.

Syndrome néphrotique

La spironolactone est utile pour induire la diurèse chez les patients œdémateux atteints de syndrome néphrotique lorsque l'administration de glucocorticoïdes n'est pas efficace. Cependant, la spironolactone n'influence pas le processus pathologique fondamental de la maladie.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de spironolactone de 25 mg — Teva-Spironolactone (Teva Canada Limitée) et ^{Pr}ALDACTONE^{MD} (G.D. Searle Canada Ltée) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs au cours de laquelle 12 sujets à jeun ont reçu une dose unique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Canrénone (8 x 25 mg) Moyenne arithmétique ± ÉT		
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²
ASC _{0-24h} (ng·h/mL)	2088,7 ± 560,3	2161,8 ± 601,3
C _{max} (ng/mL)	170,5 ± 42,2	185,0 ± 50,1
t _{max} (h)	3,3 ± 1,1	3,5 ± 0,7
t _½ (h)	10,2 ± 2,0	9,4 ± 1,7

¹ Comprimés Teva-Spironolactone (spironolactone) de 25 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés ^{Pr}ALDACTONE^{MD} (spironolactone) de 25 mg (G.D. Searle Canada Limitée).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë de la spironolactone

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

Toxicité chronique

Espèces/Nombre	Durée de l'étude (semaines)	Posologie (mg/kg/j)	Résultats
Spironolactone			
Rat (25/sexe/groupe)	26	0, 120, 300, 700	Uniquement des changements mineurs : augmentation dose-dépendante du poids du foie.
Rat (36/sexe/groupe)	78	0, 50, 150, 500	Augmentation dose-dépendante significative des adénomes bénins des follicules thyroïdiens et des cellules interstitielles du testicule.
Rat (60/sexe/groupe)	104	0, 10, 30, 100, 150	Augmentation dose-dépendante significative des adénomes bénins des follicules thyroïdiens. Augmentation dose-dépendante du poids du foie.
Chien (2/sexe/groupe)	13	0, 12, 30, 70 (1-6 s); 100 (7-9 s); 250 10-13 s]	Pas de conclusions liées au traitement.
Singe (12/sexe/groupe)	26	0, 125	Pas de changements ou de tumeurs liés au traitement.
Singe (4/sexe/groupe)	52	0, 20, 50, 125 [1-9 s]; 0, 20, 50, 250	Pas de tumeurs. Augmentation du poids du foie chez les mâles, à forte dose, après un an. Augmentation dose-dépendante du tissu acineux des glandes mammaires

			des mâles.
Canrénoate de potassium			
Rat (20M, 25F/groupe)	26	0, 10, 60, 360	Dose élevée : augmentation des concentrations sériques d'albumine et de protéines chez les femelles. Augmentation des taux de SGPT chez les mâles et les femelles. Hypertrophie des glandes thyroïdes et surrénales. Augmentation de l'hypertrophie des cellules FSH. Tumeurs mammaires [4 femelles], adénome [1 rat], fibro-adénome [1 rat], adénocarcinome [1 rat, 60 mg/kg].
Rat (28/sexe/groupe) (8/sexe/gr sacrifiés après 13 semaines)	52	0, 30, 90, 270	Leucémie granulocytaire du sang périphérique et de la moelle osseuse chez les mâles et les femelles. Tumeurs mammaires chez 14 femelles (3 aux doses moyennes, 8 aux doses élevées).
Rat (50/sexe/groupe)	104	0, 20, 50, 125, 270	Leucémie granulocytaire et tumeurs hépatiques, thyroïdiennes, testiculaires et mammaires.
Chien (4/sexe/groupe)	26	0, 10, 45, 200	Hypertrophie des glandes mammaires avec sécrétion de substance laiteuse; augmentation du poids utérin. Prolifération des cellules pituitaires produisant de la prolactine, hyperplasie de l'endomètre, atrophie de la prostate et hyperplasie de la zone glomérulée de la glande surrénale.

Le poids des vésicules séminales et de la prostate des rats, des chiens et des singes a accusé une diminution significative. On a observé un arrêt dose-dépendant de la maturation des testicules des rats traités pendant 78 et 104 semaines et des singes traités pendant 52 semaines.

Mutagénicité

Le canrénoate de potassium n'a pas produit d'effet mutagène dans les tests utilisant des bactéries et des levures. En revanche, il a produit un effet mutagène positif lors de plusieurs tests *in vitro* sur cellules de mammifères, en général après activation métabolique. *In vivo*, le canrénoate de potassium ne s'est pas avéré mutagène jusqu'à concurrence de 270 mg/kg dans un système mammalien.

On n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de leucémie chez des rats traités par la spironolactone pendant une période allant jusqu'à 104 semaines à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

Tératogénicité

Des études sur le pouvoir tératogène ont été menées chez la souris, le rat et le lapin, animaux auxquels on a administré des doses orales de spironolactone de 0 à 50 mg/kg.

Dans ces études, la spironolactone n'a pas eu d'effets sur les embryons de souris ou de rats. Des effets tératogènes dose-dépendants limités liés (hypoprolactinémie et réduction du poids des vésicules séminales et de la prostate ventrale chez les mâles; augmentation de la sécrétion d'hormones lutéinisantes et du poids des ovaires et de l'utérus chez les femelles) ont été rapportés chez les animaux ayant reçu des doses de 50 et 100 mg/kg/jour lors d'une étude menée chez le rat. Une féminisation des organes génitaux externes des fœtus mâles a été rapportée dans une autre étude dans le cadre de laquelle des rats ont reçu des doses de 200 mg/kg/jour. Une réduction du taux de conception, une augmentation du taux de résorption fœtale et une diminution du nombre de nouveau-nés vivants ont été observées chez des lapins ayant reçu 20 mg/kg/jour (la plus forte dose administrée).

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'ALDACTONE^{MD} (comprimés de spironolactone, 25 mg et 100 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 265344, Pfizer Canada SRI, 1^{er} décembre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

PrTEVA-SPIRONOLACTONE

Comprimés de spironolactone

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-SPIRONOLACTONE**, 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**.

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). TEVA-SPIRONOLACTONE force le rein à éliminer l'eau et le sodium inutiles de l'organisme et à les évacuer dans l'urine, mais il réduit aussi la perte de potassium de l'organisme.

Suivez les directives de votre professionnel de la santé quant à l'adoption d'une alimentation à faible teneur en sel ou en sodium et d'un programme d'exercices quotidiens.

À quoi TEVA-SPIRONOLACTONE sert-il?

TEVA-SPIRONOLACTONE est utilisé chez les adultes pour :

- abaisser les taux trop élevés d'aldostérone, hormone produite par les glandes surrénales;
- traiter l'enflure causée par une accumulation de liquide dans les tissus (œdème), en raison d'une maladie touchant par exemple le cœur, le foie ou les reins;
- traiter l'hypertension artérielle, auquel cas TEVA-SPIRONOLACTONE est habituellement utilisé avec d'autres médicaments;
- traiter et prévenir l'hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Comment TEVA-SPIRONOLACTONE agit-il?

TEVA-SPIRONOLACTONE est un diurétique – c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner – qui bloque la liaison de l'aldostérone aux récepteurs présents dans le rein. Il force ainsi le rein à éliminer l'excès d'eau et de sodium de l'organisme. Il réduit également la perte de potassium. TEVA-SPIRONOLACTONE ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important que vous continuiez à le prendre régulièrement, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre TEVA-SPIRONOLACTONE sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de TEVA-SPIRONOLACTONE?

Ingrédient médicamenteux : Spironolactone

Ingrédients non médicamenteux : AD&C jaune n° 6, arôme naturel de menthe poivrée, D&C jaune n° 10, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

TEVA-SPIRONOLACTONE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 25 mg et de 100 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-SPIRONOLACTONE si :

- vous êtes allergique à la spironolactone ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de TEVA-SPIRONOLACTONE;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez de troubles rénaux graves ou de la maladie d'Addison, affection qui touche les glandes surrénales;
- vous avez un taux de potassium élevé dans le sang (hyperkaliémie);
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez – car TEVA-SPIRONOLACTONE passe dans le lait maternel;
- vous prenez de l'éplérénone, médicament employé pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'hypertension;
- vous prenez de l'héparine ou une héparine de bas poids moléculaire pour prévenir la formation de caillots sanguins.

Avant de prendre TEVA-SPIRONOLACTONE, 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 diabétique;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous êtes atteint de goutte ou l'avez déjà été;
- vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, par exemple de l'acide acétylsalicylique, de l'ibuprofène, du naproxène ou du célécoxib;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA; en général, le nom de l'ingrédient médicamenteux de ces médicaments finit par « PRIL »), médicament qui sert à abaisser la tension artérielle;
- vous prenez un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA; en général, le nom de l'ingrédient médicamenteux de ces médicaments finit par « SARTAN »), médicament qui sert à abaisser la tension artérielle;
- vous prenez du lithium, médicament utilisé pour le traitement du trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif);

- vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par TEVA-SPIRONOLACTONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- vous devez subir une opération chirurgicale, dentaire ou d'un autre type, et recevrez un anesthésique. Si tel est le cas, mentionnez au professionnel de la santé ou au dentiste que vous prenez TEVA-SPIRONOLACTONE.
- vous prenez d'autres diurétiques pour abaisser votre tension artérielle;
- vous souffrez de troubles cardiaques modérés ou graves;
- vous souffrez de déshydratation, de vomissements excessifs ou de diarrhées intenses, ou vous transpirez abondamment;
- vous prenez des suppléments de potassium.

Autres mises en garde pertinentes

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-SPIRONOLACTONE peut causer des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement, en particulier au début du traitement. Ces effets peuvent parfois provoquer des chutes ou des fractures osseuses. Abstenez-vous de conduire ou d'effectuer d'autres tâches qui requièrent de la vigilance, comme l'utilisation de machines, jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-SPIRONOLACTONE.

Développement des seins chez l'homme : TEVA-SPIRONOLACTONE contient de la spironolactone, substance qui peut entraîner le développement des seins chez l'homme. Si vous êtes de sexe masculin et que vous constatez une sensibilité ou un gonflement du tissu mammaire pendant la prise de TEVA-SPIRONOLACTONE, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Tests de sang : TEVA-SPIRONOLACTONE peut perturber les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera donc du moment opportun pour faire les tests de sang et il en interprétera les résultats.

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.

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

- Alcool, barbituriques (somnifères), narcotiques (antidouleurs puissants)
- Corticostéroïdes, utilisés pour soulager la douleur et l'enflure articulaires
- Digoxine, médicament pour le cœur
- Médicaments qui font augmenter les taux de potassium sanguin
- Lithium, utilisé pour le traitement du trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib, utilisés pour réduire la douleur et l'enflure

- Abiratérone, médicament utilisé pour le traitement du cancer de la prostate
- Autres médicaments servant à abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques
- Antipyrine, utilisée pour soulager la douleur et l'enflure causées par une infection de l'oreille moyenne
- Cholestyramine, utilisée pour abaisser le cholestérol sanguin
- Corticotrophine (hormone corticotrope ou ACTH), utilisée pour traiter le syndrome de West
- Héparine, utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins
- Norépinéphrine, utilisée pour traiter l'hypotension
- Éplérénone, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'hypertension

Utilisation du médicament

- Prenez TEVA-SPIRONOLACTONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, demandez-lui ce que vous devez faire.
- TEVA-SPIRONOLACTONE se prend habituellement une fois par jour le matin, ou deux fois par jour, le matin (au déjeuner/petit déjeuner) et le midi (au dîner/déjeuner). Il est préférable de prendre le médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

La dose de TEVA-SPIRONOLACTONE qui vous convient sera établie par votre professionnel de la santé en fonction de la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, de votre âge, des autres troubles ou maladies dont vous souffrez et des autres médicaments que vous prenez, le cas échéant. Dépendamment de votre réponse à TEVA-SPIRONOLACTONE, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- Nausées et vomissements
- Somnolence
- Étourdissements
- Confusion
- Diarrhée
- Éruption cutanée

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-SPIRONOLACTONE, 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.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser celle que vous avez oubliée. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de TEVA-SPIRONOLACTONE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-SPIRONOLACTONE. 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
- Perte d'appétit
- Maux d'estomac, indigestion
- Augmentation de volume des glandes dans la bouche
- Sécheresse buccale, soif
- Douleur et crampes abdominales
- Étourdissements, vertige (sensation que les choses tournent autour de soi)
- Sensation de picotement
- Maux de tête
- Somnolence
- Fièvre
- Agitation
- Baisse de la libido
- Crampes, spasmes, douleur et/ou faiblesse musculaires
- Chez l'homme : gynécomastie (augmentation du volume des seins), difficulté à avoir ou à maintenir une érection
- Chez la femme : inconfort mammaire, règles irrégulières ou parfois absentes, hémorragie postménopausique
- Pollakiurie (envie fréquente d'uriner)

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			
Hypotension (pression sanguine basse) : Étourdissements, évanouissement,	√		

sensation de tête légère, vue brouillée, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout).			
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, battements cardiaques irréguliers ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement.		v	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, haut-le-cœur et envie de vomir, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			v
Problèmes rénaux : Nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de rétention liquidienne), perte d'appétit, résultats anormaux des analyses de sang, perturbation de		v	

l'état mental (sommolence, confusion, coma).			
Problèmes hépatiques : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vue brouillée et fatigue.	√		
Déséquilibre électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleur 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, causant une sensation de brûlure, des démangeaisons ou des picotements.		√	
Ulcère gastrique		√	

(sensation de brûlure dans l'abdomen) : Brûlure d'estomac, mal de ventre persistant, perte d'appétit et de poids.			
Problèmes pulmonaires : Douleur à la poitrine, difficulté à respirer.			v
RARE			
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines) : Tendance à faire des bleus (ecchymoses) ou à saigner plus longtemps lors d'une blessure, fatigue et faiblesse.		v	
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes pseudo-grippaux.		v	
TRÈS RARE			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) : Desquamation grave de la peau (peau qui pèle), formation de			v

cloques sur la peau et affectant parfois la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, teint violacé), enflure et rougeur des yeux ou du visage, sensation pseudo-grippale, 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 abdominale haute, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.		√	

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 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, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

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

- 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 : 15 mars 2024