ALDACTAZINE 25 mg/15 mg
Comprimé sécable, B/30

Spironolactone et Altizide

Date : 02/2025, V0.10

Pays de référence : France

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALDACTAZINE 25 mg/15 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Spironolactone……...……..25,00 mg

Altizide ……..... 15,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipients à effet notoire : lactose et sodium (moins de 1 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle :

1/2 à 1 comprimé par jour. Le traitement est initié à la dose d'un demi-comprimé par jour, en cas d'inefficacité, après 6 à 8 semaines de traitement, la posologie est augmentée à 1 comprimé/jour.

Œdèmes d'origine cardiaque et rénale :

- traitement d'attaque : 3 à 4 comprimés par jour. Ces doses seront ensuite abaissées en fonction de la réponse du malade.
- traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Œdèmes d'origine hépatique :

- traitement d'attaque : 4 à 6 comprimés par jour.
- traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Dans le cas des œdèmes, ces doses seront adaptées à la réponse obtenue (diurèse, poids) et au bilan électrolytique du malade.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé en cas de :

- insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide,
- maladie d'Addison,
- hyperkaliémie,
- stade terminal de l'insuffisance hépatique,
- hypersensibilité à la substance active, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène sauf s'il existe une hypokaliémie (voir rubrique 4.5),
- association au mitotane (voir rubrique 4.5),
- hypercalcémie importante.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.

Hypokaliémie

Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes potentiellement létales).

Surveiller la kaliémie lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour augmenter le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie et l'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (voir également rubrique 4.5).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

- diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) et affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
- association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques et de régime riche en potassium. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie sévère en association avec la spironolactone : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ou tout autre médicament pouvant entraîner une hyperkaliémie.
- événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement,

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de survenue d'un événement intercurrent.

Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

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

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique

- Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.

- Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. ALDACTAZINE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. ALDACTAZINE doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

- Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de gouttes, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale

La spironolactone et l'altizide ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

Clcr = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie

- avec l'âge exprimé en années,
- le poids en kg,
- la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Anesthésie

Prudence au cours de l'anesthésie : la sensibilité à la noréphédrine peut être diminuée, celle à la tubocurarine peut être augmentée.

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

Liées à la spironolactone

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

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

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

Outre les autres médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et d'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Associations contre-indiquées

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

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

Contre-indiquée sauf s'il existe une hypokaliémie.

+ Mitotane

Risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.

Associations déconseillées

+ Abiratérone

La spironolactone se lie au récepteur des androgènes et peut augmenter les taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) chez les patients atteints de cancer de la prostate traités par abiratérone.

L'utilisation avec l'abiratérone n'est pas recommandée.

+ Potassium

Pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Association déconseillée sauf en cas d'hypokaliémie.

+ Ciclosporine, tacrolimus

Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie :

Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

+ Diurétiques hypokaliémiants

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en compte

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Liées à l'altizide

+ Médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques (ne concerne que l'association aux IEC) : commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline)

L'hyperglycémie induite par les thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion potassique augmente l'intolérance au glucose.

Une surveillance de la glycémie et une supplémentation potassique doivent être envisagées si besoin, afin de maintenir des concentrations sériques de potassium adéquates et adapter le traitement antidiabétique selon le besoin (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Calcium

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Liées à l'association

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse

des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Metformine

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ Digoxine

La spironolactone pourrait augmenter la demi-vie de la digoxine.

Les perturbations électrolytiques induites par les thiazidiques, telles que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut conduire à des événements arythmiques mortels (voir rubrique 4.4).

<u>Associations à prendre en compte</u>

+ Corticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Alpha-bloquants à visée urologique

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques, de la lévodopa, du baclofène, de l'amifosti.

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Effets liés à la spironolactone

Les données concernant l'utilisation de la spironolactone chez les femmes enceintes sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction associée à l'effet anti-androgène de la spironolactone (voir rubrique 5.3).

Effets liés à l'altizide

Il existe des données limitées sur l'utilisation des thiazides chez les femmes enceintes, en particulier au cours du premier trimestre. Un autre thiazide, l'hydrochlorothiazide (HCTZ), n'a pas entraîné de toxicité pour la reproduction lorsqu'il a été administré à des souris ou à des rats gravides. (Voir rubrique 5.3)

Les diurétiques peuvent entraîner une réduction de la perfusion du placenta et donc une altération de la croissance intra-utérine. Ils ne sont donc pas recommandés pour le traitement standard de l'hypertension artérielle et s'il-y-a un l'œdème pendant la grossesse.

La spironolactone/altizide ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Allaitement

Effets liés à la spironolactone

La canrénone (un métabolite majeur et actif de la spironolactone) est excrétée dans le lait maternel. Les données sont insuffisantes sur les effets de la spironolactone sur les nouveau-nés/nourrissons.

Effets liés à l'altizide

Les thiazides sont excrétés dans le lait maternel en petites quantités. Lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une diurèse intense qui peut à son tour inhiber la production de lait. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait humain dans une mesure telle que des effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont probables.

La spironolactone/altizide ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement. Il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir de suivre le traitement par spironolactone/altizide en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Effets liés à la spironolactone

Chez la femelle souris, l'administration de la spironolactone a réduit la fertilité (voir rubrique 5.3).

Effets liés à l'altizide

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec l'altizide. Un autre thiazide, l'hydrochlorothiazide (HCTZ), administré à des souris et à des rats, n'a pas affecté la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Liés à la spironolactone

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan clinique

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est

habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas elle peut persister.

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

- affections gastro-intestinales : intolérance digestive,
- affections hépato-biliaires : hépatite,
- affections musculo-squelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs,
- affections du système nerveux : somnolence,
- affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), éruption cutanée, pemphigoïde,
- affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique

Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté (voir rubrique 4.4).

Liés à l'altizide

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont pour la plupart dose-dépendants et peuvent être réduits par la recherche de la dose minimale efficace, en particulier dans l'hypertension artérielle.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent entraîner :

Au plan biologique

- une déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (voir rubrique 4.4),
- une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles,
- une élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques,
- des troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique,
- une hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique

- en cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4),
- réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques, chez des sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques,
- des cas de réaction de photosensibilité (peu fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.4),
- éruptions maculo-papuleuses, purpura, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant,
- nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une réduction de la posologie,
- exceptionnellement : pancréatite,
- affections oculaires : glaucome aigu à angle fermé (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables :

- Des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazide et de diurétiques thiazidiques

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9. Surdosage

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Au plan clinique, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, état confusionnel, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétique thiazidique et diurétique épargneur potassique en association, code ATC : C03EA04 : système cardiovasculaire.

Mécanisme d'action

L'association altizide (diurétique apparenté aux thiazidiques) et spironolactone (diurétique épargneur de potassium à action anti-hormone) permet d'obtenir une faible natriurèse avec un effet d'épargne potassique diminuant ainsi la perte de potassium induite par l'altizide.

L'altizide agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau des récepteurs de l'hormone minéralocorticoïde.

En bloquant l'échange sodium potassium au niveau du tubule contourné distal, elle réduit la réabsorption des ions sodium et l'excrétion des ions potassium.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Spironolactone

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.

Suite à l'administration par voie orale de 500 mg de spironolactone marquée au tritium chez cinq hommes volontaires sains (à jeun), le pic plasmatique de radioactivité totale a été atteint entre 25 et 40 minutes. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les concentrations plasmatiques maximales de la spironolactone ont été atteintes à environ 1,2 heures.

Alors que la biodisponibilité absolue de la spironolactone n'était pas déterminée, on a estimé que l'absorption devait être de 75 % car 53 % de la dose était excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et environ 20 % dans la bile.

Comparée à l'administration à jeun, la prise accompagnée de nourriture se traduisait par une exposition supérieure. Suite à l'administration orale unique de 200 mg de spironolactone chez quatre volontaires sains, l'ASC (0 à 24 heures) moyenne (± ET) du médicament mère a augmenté, passant de 288 ± 138 (estomac vide) à 493 ± 105 ng ml^{-1} h (accompagné de nourriture) ($p < 0,001$).

Altizide

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), l'altizide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et ses concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes à environ 2,5 heures.

Distribution

Spironolactone

La spironolactone se lie aux protéines à environ 90 % selon la dialyse à l'équilibre. La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Altizide

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'altizide dans la liaison aux protéines. L'altizide peut traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Biotransformation

Spironolactone

La spironolactone est métabolisée à la fois par les reins et le foie. Après la désacétylation et la S-méthylation, la spironolactone est transformée en 7 α thiométhylspironolactone, métabolite actif contenant du soufre et considéré comme le principal métabolite de la spironolactone dans le sang. Entre 25 % et 30 % de la spironolactone est aussi transformée en canrénone par déthioacétylation (métabolite actif ne contenant pas de soufre).

Altizide

Le métabolisme de l'altizide est lié à celui des diurétiques thiazidiques.

Elimination

Spironolactone

Dans une étude pharmacocinétique incluant cinq hommes volontaires sains recevant 500 mg de spironolactone, 47 % à 57 % de la dose a été excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et la quantité restante a été retrouvée dans les selles (récupération totale de 90 %). Dans une autre étude incluant cinq hommes volontaires sains, on a administré une dose unique de 200 mg de spironolactone (avec traceur radioactif). En 5 jours, 31,6 % ± 5,87 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine, principalement sous la forme de métabolites, et 22,7 % ± 14,1 % dans les selles. Suite à l'administration par voie orale de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour la spironolactone étaient de 0,71 à 0,86 heures.

Les principaux métabolites urinaires sont :

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

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

Altizide

L'altizide est excrétée par les reins. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour l'altizide étaient de 2,36 à 2,38 heures.

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec la spironolactone/altizide chez les personnes âgées, dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Effets liés à la spironolactone

La spironolactone s'est révélée tumorigène chez le rat lorsqu'elle est administrée à des doses élevées sur une longue période. La signification de ces résultats en ce qui concerne l'utilisation clinique n'est pas connue.

Les données non cliniques ne révèlent aucun signe de tératogénicité, mais une toxicité embryo-fœtale a été observée chez le lapin, et un effet anti-androgène chez la progéniture du rat a suscité des inquiétudes quant à d'éventuels effets néfastes sur le développement des organes génitaux masculins. Chez les rats, la spironolactone a augmenté la durée du cycle œstral et chez les souris, la spironolactone a inhibé l'ovulation et l'implantation, diminuant ainsi la fertilité.

Effets liés à l'altizide

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérogène.

Aucune étude de sécurité de la reproduction ou de fertilité n'a été menée avec l'altizide. Un thiazide apparenté, l'hydrochlorothiazide, n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris et des rats des deux sexes dans des études où ces espèces ont été exposées avant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de riz, laurilsulfate de sodium, polyméthacrylate de potassium, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS
FRANCE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

4133021

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20-Juin-2002

Date du dernier renouvellement : 20-Juin-2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11 septembre 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C.