

# Aldactone® 10 ml Canrénoate

---

## 1. Dénomination du médicament

Aldactone® 10 ml, Canrénoate 200 mg/10 ml Solution injectable

Principe actif : canrénoate de potassium

## 2. Composition qualitative et quantitative

Principe actif : 1 ampoule de 10 ml contient 200 mg de canrénoate de potassium

Autres excipients à effet notoire : contient des groupements sodium et des groupements potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. Forme pharmaceutique

Solution pour injection

## 4. Données cliniques

### 4.1 Indications thérapeutiques

- Hyperaldostéronisme primaire lorsqu'une opération n'est pas indiquée
- Œdèmes et/ou ascite dans le cadre de pathologies accompagnées d'un hyperaldostéronisme secondaire

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Il n'est pas possible d'indiquer un schéma posologique strict car le plan de traitement doit être adapté à l'état pathologique individuel et dépend souvent de la sévérité de l'hyperaldostéronisme.

#### *Adulte :*

Selon la sévérité de l'hyperaldostéronisme, 1 à 2 ampoules (200 à 400 mg de canrénoate de potassium) par jour ; dans des cas exceptionnels, des doses plus élevées, atteignant au maximum 4 ampoules (800 mg de canrénoate de potassium) par jour sont possibles.

La dose unique est généralement de 1 ampoule.

#### *Enfant et adolescent :*

Enfants jusqu'à 50 kg : dose initiale maximale de 4 à 5 mg/kg de poids corporel par jour puis dose maximale de 2 à 3 mg/kg de poids corporel pour la suite du traitement.

Nourrissons : dose initiale maximale de 2 à 3 mg/kg de poids corporel par jour puis dose maximale de 1,5 à 2 mg/kg de poids corporel pour la suite du traitement.

#### Mode d'administration

La solution injectable est administrée exclusivement par injection intraveineuse lente ou par perfusion courte.

1 ampoule (= 10 ml) ne doit pas être administrée en moins d'environ 2 à 3 minutes, car des nausées et/ou une douleur locale au niveau de la veine peuvent parfois survenir. Les veines fines ne sont pas adéquates pour l'injection.

À des doses plus élevées ou si nécessaire pour améliorer la tolérabilité, la dose quotidienne peut aussi être divisée au cours de la journée ou être administrée en perfusion courte.

Pour la perfusion intraveineuse courte, ajouter le contenu d'une ampoule à 250 ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium (ne pas utiliser d'autre solution) et perfuser en 30 minutes environ.

Pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants, il est préférable d'administrer la dose quotidienne en trois fois, à intervalles d'une heure, en IV lente sous forme de perfusion courte, dans une quantité de solution adaptée à l'âge et à l'état de santé.

En cas d'insuffisance rénale avec des taux de créatinine sérique supérieurs à 1,5 mg/dl et une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, le traitement par Aldactone® 10 ml Canrénoate ne doit avoir lieu que sous contrôle plus fréquent des concentrations sériques de potassium.

Ne pas utiliser le résidu de médicament restant dans l'ampoule. Utiliser exclusivement des solutions fraîchement produites, transparentes, et ne contenant pas de particules visibles.

Une légère opalescence de la solution injectable n'affecte pas l'effet et la tolérabilité. Si la solution est nettement trouble ou contient un précipité, ce qui peut arriver exceptionnellement en cas de stockage inadéquat, elle ne doit pas être utilisée.

Il est important de n'ouvrir l'ampoule que immédiatement avant utilisation. Laisser l'ampoule ouverte de manière prolongée peut entraîner une turbidité de la solution.

Compte tenu qu'une administration intra-artérielle accidentelle de préparations non recommandées pour le traitement par voie intra-artérielle peut être nocive, nous attirons votre attention sur le fait qu'il est nécessaire de garantir une administration intraveineuse d'Aldactone 10 ml Canrénoate.

Remarque :

Compte tenu que des études chez l'animal ont montré un risque d'effet cancérigène en cas d'utilisation prolongée et à doses élevées, l'utilisation d'Aldactone® 10 ml Canrénoate doit être limitée à une durée la plus courte possible et la nécessité du traitement doit être vérifiée régulièrement.

### **4.3 Contre-indications**

Aldactone® 10 ml Canrénoate ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- anurie,
- Insuffisance rénale aiguë,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle ou créatinine sérique supérieure à 1,8 mg/dl),
- hyperkaliémie,
- hyponatrémie,
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des ingrédients mentionnés à la rubrique 6.1,
- grossesse et allaitement.

#### *Grossesse*

On ne dispose d'aucune expérience concernant la sécurité de l'utilisation d'Aldactone® 10 ml Canrénoate chez la femme enceinte. Des études expérimentales du canrénoate de potassium chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En raison des propriétés potentiellement féminisantes du principe actif, Aldactone® 10 ml Canrénoate est contre-indiqué pendant la grossesse.

#### *Allaitement*

Le canrénoate de potassium passe dans le lait maternel ; son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement. Si l'utilisation de canrénoate de potassium est absolument nécessaire pendant l'allaitement, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance médicale particulièrement étroite est nécessaire dans les cas suivants :

- insuffisance rénale légère (créatinine sérique comprise entre 1,2 mg/dl et 1,8 mg/dl ou clairance de la créatinine comprise entre 60 ml/min et 30 ml/min),
- patients présentant une tendance à l'acidose et/ou à l'hyperkaliémie en raison de leur maladie sous-jacente (p. ex., diabète),
- hypotension,
- hypovolémie.

L'utilisation simultanée de canrénoate de potassium et de diurétiques d'épargne potassique, de substituts du potassium ou d'inhibiteurs de l'EC peut entraîner une hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital. L'association des médicaments mentionnés ci-dessus et du canrénoate de potassium est donc déconseillée de manière générale (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient 37,1 mg de sodium par ampoule, soit 1,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS pour un adulte, qui est de 2 g.

Ce médicament contient du potassium, mais moins de 1 mmol (39 mg) par ampoule ; il est donc pratiquement « sans potassium ».

L'administration intraveineuse peut être associée à des douleurs au site d'injection.

L'utilisation d'Aldactone® 10 ml Canrénoate peut produire des résultats positifs aux tests de dopage.

L'utilisation d'Aldactone® 10 ml Canrénoate comme agent dopant peut mettre en danger la santé de l'utilisateur.

##### *Paramètres biologiques*

Le traitement par Aldactone® 10 ml Canrénoate nécessite un contrôle régulier des taux sériques de sodium, des taux sériques de potassium, de la créatinine sérique et de l'équilibre acido-basique.

Une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium est nécessaire en cas d'insuffisance rénale avec des taux de créatinine sérique compris entre 1,2 et 1,8 mg/dl ou une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle, ainsi qu'en cas d'utilisation d'Aldactone® 10 ml Canrénoate en association avec d'autres médicaments pouvant entraîner une augmentation de la concentration de potassium (voir rubrique 4.5).

##### *Influence sur les tests biologiques*

Le canrénoate de potassium peut interférer sur certains tests diagnostiques (p. ex., digoxine par radio-immunodosage).

Aldactone® 10 ml Canrénoate peut entraîner une augmentation des valeurs de cortisol mesurées par la méthode de Mattingly.

##### *Intoxication*

Voir Mesures d'urgence, symptômes et contre-mesures, à la rubrique 4.9.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'association d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et de canrénoate de potassium peut entraîner une hyperkaliémie.

L'utilisation de canrénoate de potassium en association avec des sels de potassium (p. ex., chlorure de potassium), avec des substances qui réduisent l'excrétion du potassium (diurétique d'épargne potassique comme le triamtérène ou l'amiloride) ou des inhibiteurs de l'EC peut entraîner une augmentation de la concentration sérique de potassium et mener à des hyperkaliémies (concentration sanguine trop élevée de potassium) sévères et dans certains cas mettant en jeu le pronostic vital (voir

rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'EC, de furosémide et de canrénoate de potassium peut entraîner une insuffisance rénale aiguë.

Le canrénoate de potassium et le carbénoxolone peuvent avoir un effet antagoniste. Des quantités importantes de réglisse peuvent avoir le même effet que le carbénoxolone.

L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., acide acétylsalicylique, indométacine) peut affaiblir l'effet diurétique du canrénoate de potassium.

L'utilisation concomitante de digoxine et de canrénoate de potassium peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de digoxine.

L'effet de la norépinéphrine ou de l'épinéphrine sur les vaisseaux sanguins peut être réduit.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Aldactone® 10 ml Canrénoate est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'effet du canrénoate de potassium sur la fertilité humaine.

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

Aldactone® 10 ml Canrénoate peut aussi, dans le cadre d'une utilisation conforme à l'usage prévu, modifier la vigilance au point de perturber l'aptitude à la conduite de véhicules en circulation, l'utilisation de machines ou les travaux sans appui sûr. Ce risque est accru au début du traitement, lors des augmentations de la dose et des changements de médicament et en cas de consommation concomitante d'alcool.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les catégories de fréquence ci-dessous sont appliquées aux effets indésirables :

Très fréquent (> 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Occasionnel (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence inconnue (ne peut être déterminée avec les données disponibles)

##### Métabolisme

Une augmentation des concentrations d'acide urique est souvent observée.

Une hyperkaliémie peut occasionnellement se produire (en particulier en cas d'insuffisance rénale).

Une hyponatrémie est possible, principalement en cas d'apport liquidien abondant.

Ces modifications électrolytiques peuvent se manifester par des arythmies cardiaques, de la fatigue, une faiblesse musculaire généralisée, des tensions musculaires, p. ex., crampes dans les mollets, ou des vertiges.

Une acidose métabolique hyperchlorémique peut être provoquée ou renforcée.

##### Reins et appareil urinaire

Comme avec tout traitement diurétique, une augmentation réversible des toxines urémique azotées peut se produire, que les reins soient cliniquement sains ou endommagés.

### Système cardio-vasculaire

En cas de tension artérielle très basse, une diminution supplémentaire de la tension artérielle est possible.

### Système endocrinien

#### *Femmes*

Une mastodynie et un hirsutisme sont possibles.

Des saignements intermenstruels et post-ménopausiques sont souvent observés.

Une aménorrhée est occasionnellement observée (dépendante de la dose et de la durée du traitement).

Rarement, des modifications de la voix sont possibles, p. ex., sous la forme d'un enrouement ou d'une voix plus grave.

#### *Hommes*

Chez les hommes, une sensibilité accrue des mamelons au toucher et/ou une gynécomastie peuvent survenir. La gynécomastie peut ne pas régresser dans certains cas, même après arrêt du médicament.

Les hommes peuvent souvent présenter des troubles de l'érection.

Rarement, des modifications de la voix, p. ex., sous la forme d'un enrouement, sont possibles.

Les modifications de la voix décrites chez les hommes et chez les femmes persistent dans de nombreux cas après l'arrêt du médicament. Il convient donc d'évaluer la nécessité du traitement au regard du risque encouru, en particulier pour les personnes exerçant une profession dans laquelle la voix revêt une importance particulière (p. ex., acteurs, enseignants).

### Appareil digestif

Des nausées, des vomissements, des crampes et des diarrhées sont possibles.

### Peau

Des réactions allergiques cutanées (rougeur, urticaire, érythème annulaire, lupus érythémateux et modifications cutanées de type lichen plan) ou une alopécie surviennent rarement.

### Muscle squelettique

Une ostéomalacie survient rarement.

### Composants sanguins

Une thrombopénie ou une éosinophilie surviennent occasionnellement chez les patients présentant une cirrhose hépatique.

Une agranulocytose est rarement observée.

### Foie

Une hépatotoxicité, avec hépatite, est rarement décrite.

### Système nerveux central

Des effets secondaires sur le système nerveux central peuvent survenir fréquemment, comme des céphalées, une somnolence (léthargie) ou une ataxie.

Une confusion passagère a été rarement observée en cas de dépassement de la dose maximale recommandée ; elle a régressé après diminution de la dose ou interruption temporaire du traitement.

### Autres

Des nausées et/ou des douleurs au site d'injection peuvent survenir fréquemment pendant l'injection.

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 auprès du

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn

Site internet : [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de).

### **4.9 Surdosage**

*Mesures d'urgences, symptômes et contre-mesures*

#### a) Symptômes d'intoxication

Une somnolence et un état confusionnel apparaissent principalement en raison des troubles électrolytiques (hyperkaliémie).

Des troubles de la stimulation et de la conduction cardiaque (p. ex., bloc AV, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque) et des modifications à l'ECG (onde T pointue haute et élargissement croissant du complexe QRS) peuvent survenir.

#### b) Traitement des intoxications

Traitement de l'hyperkaliémie :

Les hyperkaliémies préoccupantes doivent donner lieu immédiatement à un traitement intensif.

- Normalisation du rapport concentration de potassium intracellulaire sur extracellulaire :

L'hydrogénocarbonate de sodium augmente l'absorption du potassium par les cellules via un mécanisme direct : perfusion IV de 50 à 100 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium 1 M (à 8,4 %) (début de l'effet après quelques minutes ; durée de l'effet : plusieurs heures).

L'influx de potassium dans les cellules est particulièrement favorisé par le glucose : perfuser p. ex. 200 ml d'une solution de glucose à 25 % (1,4 mol/l) et 25 UI d'insuline rapide (1 UI d'insuline rapide pour 2 g de glucose) en IV en 30 à 60 minutes (durée de l'effet : plusieurs heures).

- Élimination d'un excès de potassium le cas échéant : après les mesures d'urgence indiquées ci-dessus, l'excès de calcium doit être éliminé de l'organisme par des mesures à action plus prolongée. S'il n'est pas possible d'augmenter l'élimination rénale (p. ex. par injection de furosémide), des voies d'élimination extrarénales doivent être choisies. Dans ce contexte, l'administration orale de résines échangeuses de cations (p. ex., Resonium A ou Resonium Calcium) est recommandée : 1 g de résine fixe environ 1 mmol de potassium dans la lumière intestinale. Le potassium ainsi fixé est ensuite éliminé dans les fèces.

S'il n'est pas possible d'obtenir une normalisation de la concentration extracellulaire de potassium avec les mesures ci-dessus, une dialyse péritonéale ou une hémodialyse est indispensable.

On ne connaît pas d'antidote spécifique.

## **5. Propriétés pharmacologiques**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : diurétiques d'épargne potassique ; antagoniste de l'aldostérone

Code ATC : C03DA02

Le canrénate de potassium entraîne une inhibition compétitive de la liaison de l'aldostérone à son récepteur cytoplasmique. En conséquence, l'aldostérone ne peut pas pénétrer dans les cellules via son récepteur, ce qui empêche la synthèse des protéines induites par l'aldostérone. Ceci entraîne une inhibition de l'effet principal de l'aldostérone, la réabsorption du sodium et la sécrétion du potassium. Les récepteurs de l'aldostérone sont présents dans le rein et à l'extérieur du rein, p. ex., dans les glandes salivaires et dans l'intestin. Le canrénate de potassium n'exerce son activité qu'en présence d'aldostérone endogène ou exogène. Son effet peut être annulé par une augmentation des concentrations d'aldostérone.

À des doses thérapeutiques, ni la production ni l'élimination de l'aldostérone ne sont réduites. Le canrénate de potassium n'inhibe la biosynthèse de l'aldostérone qu'à des doses extrêmement élevées.

Le canrénate de potassium augmente l'élimination du sodium et du chlorure et, dans une moindre mesure, l'élimination du calcium ; il réduit l'élimination du potassium et de l'ammonium ainsi que l'acidité de l'urine. Le canrénate de potassium réduit l'élimination rénale du magnésium.

L'efficacité diurétique du canrénate de potassium utilisé seul est limitée. La natriurèse peut encore être accrue par l'administration supplémentaire de diurétiques thiazidiques ou de diurétiques de l'anse.

Le canrénate de potassium peut entraîner une augmentation des concentrations sériques d'urée par diminution de la vitesse de filtration glomérulaire.

Un effet antihypertenseur a été démontré dans les syndromes d'hyperminéralocorticisme ou dans diverses maladies avec hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.

L'effet diurétique intervient, selon le degré de gravité de l'hyperaldostéronisme existant, au cours des 3 à 6 premières heures suivant l'administration parentérale et peut durer jusqu'à 72 heures.

Lors d'une administration en continu, l'effet clinique apparaît progressivement et atteint son niveau maximum après 2 ou 3 jours ou plus ; l'effet diurétique maximal peut apparaître après seulement 2 semaines.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le canrénate de potassium, sel potassique d'acide canrénique, est utilisé comme antagoniste de l'aldostérone injectable en raison de sa bonne solubilité dans les milieux aqueux.

Après administration parentérale, il est rapidement transformé en canrénone. La concentration maximale de canrénone est atteinte au cours de la première heure ; la concentration plasmatique diminue de manière biphasique avec une demi-vie d'environ 5 heures à 14 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques de la canrénone, métabolite principal du canrénate de potassium, s'élève à 98 %.

La demi-vie d'élimination du métabolite actif canrénone est estimée entre 18 et 23 heures.

La canrénone et l'acide canrénique sont éliminés par les reins et le foie, ainsi que dans l'urine (en très petites quantités) principalement sous forme d'ester d'acide glucuronique. Dans les 5 jours suivant l'administration parentérale de canrénate de potassium radiomarqué, environ 48 % de la radioactivité est détectée dans l'urine et 14 % de la radioactivité est détectée dans les fèces.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination de la canrénone et de ses métabolites peut être diminuée.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

#### a) Toxicité chronique/toxicité sub-chronique

Des études de toxicité sub-chronique et chronique ont été menées sur différentes espèces animales

(rat, chien, singe). L'étude chez le rat a montré une augmentation des adénomes thyroïdiens et testiculaires à la dose élevée.

L'administration orale prolongée de doses élevées de canrénate de potassium à des chiens et des singes a entraîné l'expression d'un effet anti-androgénique.

### b) Potentiel mutagénique et cancérigène

Le canrénate de potassium a fait l'objet de tests approfondis.

Des études approfondies de la génotoxicité du canrénate de potassium et de ses métabolites canrénone et canrénone-6,7-époxyde n'ont pas révélé de signes d'un effet mutagène cliniquement pertinent. Le mécanisme d'action de l'effet cancérigène n'est donc pas expliqué.

Lors d'une étude prolongée sur le rat, une race de rats a présenté une augmentation des tumeurs et des leucémies.

### c) Toxicité sur la reproduction

Le canrénate de potassium traverse le placenta. Lors de l'administration de canrénate de potassium à des chiennes gravides, des anomalies des organes génitaux (cryptorchidie, féminisation) ont été observées chez les fœtus.

Des effets de féminisation des organes génitaux externes ont été observés chez les descendants mâles de rates exposées pendant la gestation à des doses quotidiennes d'environ 160 mg/kg de poids corporel. Des troubles endocriniens ont été détectés dans les deux sexes (modifications des concentrations plasmatiques d'hormone) dès 80 mg/kg et une diminution du poids de la prostate chez les jeunes animaux mâles dès 40 mg/kg. Des études sur des rats et des souris n'ont révélé aucun signe d'effets tératogènes.

Aucune étude expérimentale de la fertilité et du développement péri- et post-natal chez des animaux n'a été réalisée.

On ne dispose pas d'une expérience suffisante concernant la sécurité d'emploi chez l'humain pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

## **6. Données pharmaceutiques**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbonate de sodium, chlorure de sodium, eau pour injection et hydroxyde de potassium pour établissement du pH.

### **6.2 Incompatibilités**

Aucune n'est connue à ce jour.

### **6.3 Durée de conservation**

La durée de conservation est de 3 ans.

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption.

### **6.4 Conditions particulières de conservation**

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Conserver les ampoules dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10 ampoules contenant 10 ml de solution injectable de canrénate

### **6.6 Mesures de précautions particulières pour l'élimination**

Pas de mesures de précautions particulières.



**7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Esteve Pharmaceuticals GmbH Hohenzollerndamm 150-151

14199 Berlin Allemagne

Téléphone + 49 30 338427-0

E-Mail : info.germany@esteva.com

**8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché**

6618119.00.00

**9 Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation**

12 mars 1976 / 7 décembre 2004.

**10. Date de mise à jour du texte**

11/2021

**11. Délivrance**

Délivré sur ordonnance