

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

spironolactone

ALDACTONE 25 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 344 663 0 4)

B/90 (CIP : 34009 372 959 8 7)

ALDACTONE 50 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 351 253 9 2)

B/90 (CIP : 34009 372 335 4 5)

ALDACTONE 75 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 351 254 5 3)

B/90 (CIP : 34009 372 960 6 9)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	C03DA01 (diurétique épargneur de potassium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>ALDACTONE 25 mg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire. - Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace. - Hypertension artérielle essentielle. - Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire : <ul style="list-style-type: none"> • œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque, • syndrome néphrotique, • ascite cirrhotique, - Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium. » <p>Chez l'adulte : Traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35%), en association avec un traitement comprenant un</p>

diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.

Le traitement par ALDACTONE 25mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude RALES. »

ALDACTONE 50 et 75mg :

- « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - ascite cirrhotique,
 - syndrome néphrotique,
 - œdème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : (procédure nationale) - ALDACTONE 25 mg, comprimé sécable : 25/09/1997 ; - ALDACTONE 50 mg, comprimé sécable : 03/07/1989 ; - ALDACTONE 75 mg, comprimé sécable : 27/12/1982. Modifications de RCP : 12/04/2011, 16/09/2011, 06/07/2012, 24/06/2013, 11/07/2014, 26/06/2015, 31/07/2015 et 13/10/2015 (cf. tableaux face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2013 C Système cardiovasculaire C03 Diurétiques C03D Diurétiques épargneurs potassiques C03DA Antagoniste de l'aldostérone C03DA01 spironolactone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 novembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de ALDACTONE restait :

- important dans les indications « hyperaldostéronisme », « hypertension artérielle » et « états œdémateux » ;
- insuffisant dans l'indication « myasthénie ».

Par ailleurs, elle a considéré que le SMR de ALDACTONE 25 mg restait important dans l'indication « insuffisance cardiaque » (indication non disponible pour les autres dosages).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ALDACTONE 25 mg :

- « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - syndrome néphrotique,
 - ascite cirrhotique
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.

Chez l'adulte :

Traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35%), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.

Le traitement par ALDACTONE 25 mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude RALES. »

ALDACTONE 50 et 75 mg :

- « Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire:
 - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
 - ascite cirrhotique,
 - syndrome néphrotique,
 - œdème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10/11/2009 au 08/03/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi », « contre-indications » et « effets indésirables » (cf. tableaux face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), ALDACTONE a fait l'objet de 939 167 prescriptions (536 682 prescriptions de ALDACTONE 25 mg, 246 065 prescriptions de ALDACTONE 50 mg et 156 421 prescriptions de ALDACTONE 75 mg).

ALDACTONE est majoritairement prescrit dans les hypertensions essentielles primitives (39% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2,3,4} l'insuffisance cardiaque^{5,6} la myasthénie, les états œdémateux et l'hyperaldostéronisme et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/11/11 la place de ALDACTONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013; 42: 819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. 2011.

⁴ HAS. Note de cadrage : Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. 2010

⁵ McMurray JJ et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 803-69

⁶ HAS. Guide du parcours de soin : insuffisance cardiaque. 2014

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions dans son avis précédent du 16/11/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hyperaldostéronisme

- ▮ L'hyperaldostéronisme est une maladie dont les complications (hypokaliémie, alcalose métabolique) peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTONE reste important dans le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire et de l'hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.

5.1.2 Hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTONE reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

5.1.3 Etats œdémateux

- ▮ Les oedèmes d'origine cardiaque, rénale et hépatique s'inscrivent dans le cadre d'affections (notamment insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, néphropathies glomérulaires, cirrhose hépatique) qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTONE reste important dans le traitement des états œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire (œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, ascite cirrhotique).

5.1.4 Insuffisance cardiaque (ALDACTONE 25 mg uniquement)

- ▮ L'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTONE 25 mg reste important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35%), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.

5.1.5 Myasthénie

- ▮ La myasthénie est une maladie de la jonction neuromusculaire évoluant par poussées et aboutissant à un handicap variable. L'atteinte de la musculature respiratoire, responsable parfois d'insuffisance respiratoire aiguë, peut mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités n'ont plus actuellement de place en tant que traitement adjuvant de la myasthénie.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTONE reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement adjuvant de la myasthénie.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM excepté dans le « traitement adjuvant de la myasthénie ».

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement excepté pour les conditionnements trimestriels (boîtes de 90) qui ne sont pas adaptés à l'indication « états œdémateux ».

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

TABLEAU PRESENTANT LES RECTIFICATIFS DES RCPs COMMUNS A ALDACTONE 25 mg, 50 mg et 75 mg

RCP en vigueur lors de la réévaluation (31 mai 2010)	Dernier RCP en vigueur (13 octobre 2015)
<p>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, hyperkaliémie, stade terminal de l'insuffisance hépatique, hypersensibilité à la spironolactone,</p> <p>[...]</p>	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide. • Hyperkaliémie. • Stade terminal de l'insuffisance hépatique. • Hypersensibilité à la spironolactone ou à l'un des excipients. • Association à l'éplérénone. <p>[...]</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée : Il n'existe pas actuellement de données permettant d'établir le bénéfice d'un traitement par spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. La surveillance de l'ionogramme sanguin (en particulier la kaliémie) et urinaire, un bilan rénal et hépatique, sont indispensables chez les malades graves. Cette surveillance est justifiée chez tous les patients en cas de traitement simultané par un diurétique puissant. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée : Il n'existe pas actuellement de données permettant d'établir le bénéfice d'un traitement par spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. La surveillance de l'ionogramme sanguin (en particulier la kaliémie) et urinaire, un bilan rénal et hépatique, sont indispensables chez les malades graves. Cette surveillance est justifiée chez tous les patients en cas de traitement simultané par un diurétique puissant. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>[...]</p>
<p>4.6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]</p> <p>Associations contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) + Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canréonate de potassium, triamtérène) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). + Sels de potassium Hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).</p> <p>Associations déconseillées + Ciclosporine, tacrolimus Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]</p> <p>Associations contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) + Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canréonate de potassium, éplérénone, triamtérène) Hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). + Potassium Hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). L'association est contre-indiquée sauf s'il existe une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.</p> <p>Associations déconseillées + Ciclosporine, tacrolimus Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).</p>

[...]

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie)

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

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

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux A.I.N.S). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Acétylsalicylique (acide)

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) :

[...]

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses).

[...]

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Corticoïdes

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

+ Alpha-bloquants à visée urologique : ~~alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine~~

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

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Amifostine

[...]

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (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

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade **et** surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Acide acétylsalicylique

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

[...]

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

[...]

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Corticoïdes

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

+ Alpha-bloquants à visée urologique (sauf doxazosine)

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

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Doxazosine

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

+ Amifostine

<p>Majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.</p> <p>+ Autres hyperkaliémiants Risque de majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.</p>	<p>Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p>+ Autres hyperkaliémiants Risque de majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.</p> <p>+ Autres médicaments hyponatrémiants Majoration du risque d'hyponatrémie.</p> <p>+ Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p>
<p>4.8. Effets indésirables Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte : [...]</p> <p>Une augmentation de la calciurie peut survenir. D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique ont été rencontrés, il s'agit de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • impuissance chez l'homme, • troubles des règles chez la femme, • intolérance digestive, • éruption cutanée, • somnolence, • crampes des membres inférieurs. <p>Au plan biologique</p> <p>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 ajusté ou arrêté (dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA, <u>voir rubrique 4.2</u>).</p>	<p>4.8. Effets indésirables Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte : Au plan clinique [...]</p> <p>D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique ont été rencontrés, il s'agit de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections gastro-intestinales : intolérance digestive. • Affections hépatobiliaires : 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 : éruption cutanée. • Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë. <p>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 ajusté ou arrêté (dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>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 système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
<p>6.3. Durée de conservation 3 ans.</p>	<p>6.3. Durée de conservation 18 mois.</p>
<p>6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.</p>	<p>6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</p>

TABLEAU PRESENTANT LES RECTIFICATIFS DE RCP SPECIFIQUES A ALDACTONE 25 mg

RCP en vigueur lors de la réévaluation (31 mai 2010)	Dernier RCP en vigueur (13 octobre 2015)
<p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Chez l'adulte Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA, la spironolactone sera initialement administrée à la posologie de 25mg en une prise par jour, après avoir vérifié que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 µmol/l. [...]</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Chez l'adulte Dans l'insuffisance cardiaque stade III ou IV en accord avec la thérapie standard selon la classification de la NYHA, le traitement sera initialement administré à la posologie de 25 mg de spironolactone en une prise par jour, après avoir vérifié que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 µmol/l. [...]</p>