

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spironolactone Orion 25 mg tabletit
Spironolactone Orion 50 mg tabletit
Spironolactone Orion 100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg, 50 mg tai 100 mg spironolaktonia.

Apuaineet: Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia vastaten laktoosia 57 mg (25 mg tabletti), 114 mg (50 mg tabletti) tai 228 mg (100 mg tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

25 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, tasainen viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, Ø 7 mm, koodi ORN85.

50 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, tasainen viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, Ø 9 mm, koodi ORN213.

100 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, hieman kupera, jakourteellinen tabletti, Ø 11 mm, koodi ORN352.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- Kroonisen sydämen systolisen vajaatoiminnan hoito (NYHA-luokat III-IV) standardihoidon lisänä
- Nefroottisen oireyhtymän ja siihen liittyvien turvotusten hoito, kun muut turvotuksen hoitomuodot eivät tehoa ja etenkin mikäli on syytä epäillä hyperaldosteronismia
- Vajaatoimintaa aiheuttavaan maksakirroosiin, portaaliseen hypertensioon tai muihin maksasairauksiin liittyvän askiteksen ja turvotusten hoito, kun muut hoitomuodot eivät tehoa ja etenkin mikäli on syytä epäillä hyperaldosteronismia
- Hypertension lisähoito potilaille, joille muu antihypertensiivinen lääkitys on riittämätöntä
- Primäärinen hyperaldosteronismi

4.2. Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna. Tabletit otetaan aterioiden yhteydessä (niiden imeytyminen paranee). Hoidon aikana on seurattava seerumin elektrolyyttejä ja kreatiinikonsentraatioita (ks. kohta 4.4).

Aikuiset:

- Krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat III ja IV): Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA III–IV) potilaille aloitusannos on yleensä 25 mg/vrk yhdistettynä standardilääkitykseen

potilailla, joiden seerumin kaliumarvo on ≤ 5 mmol/l ja seerumin kreatiiniarvo on ≤ 220 mikromol/l. Mikäli potilaalla esiintyy nesteretenttiota vielä 8 viikkoa lääkityksen aloittamisen jälkeen ja mikäli seerumin kaliumarvo on < 5 mmol/l, voidaan spironolaktoniannosta nostaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kalium- ja kreatiiniarvot tulee määrittää viikon kuluttua annostuksen nostamisesta. Mikäli seerumin kaliumarvo kohoaa 5.5 mmol/l tai seerumin kreatiiniarvo kohoaa yli 220 mikromol/l, tulee spironolaktoniannosta pienentää annokseen 25 mg joka toinen päivä tai lopettaa lääkitys kokonaan. Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet: ”Hyperkalemia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla”, saadaksesi ohjeet seerumin kalium- ja kreatiiniarvojen seuranta varten.

- Turvotustilat: Tavallinen annos on 25–100 mg/vrk. Vaikeissa tapauksissa annosta voidaan nostaa 200 mg:aan vrk:ssa. Vaikeissa turvotustiloissa esim. maksakirroosin yhteydessä saatetaan lyhytkestoisesti tarvita 200–400 mg:n vuorokausiannoksia.
- Hypertension hoito: Tavallinen annos on 50–100 mg/vrk. Täysi hoitovaikutus tulee yleensä n. 2 viikon kuluessa, mikä on huomioitava annostitruuksessa.
- Primäärisen hyperaldosteronismien hoito: 100–400 mg vrk:ssa ennen leikkausta. Jos leikkausta ei tule, lääkeannos tulee titrata pienimmäksi tehoavaksi.

Iäkkäät potilaat:

- Annosten muuttaminen ei yleensä ole tarpeen ellei potilaalla ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Pediatriset potilaat:

- Lapsipotilaille aloitusannos 3 mg/kg/vrk. Pitkäaikaishoidossa tai muiden diureettien kanssa annettaessa 1–2 mg/kg/vrk.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. myös 4.4):

- Spironolaktonia on annettava varoen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min).
- Spironolaktonia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.4):

- Spironolaktonin metabolia ja eliminaatio hidastuvat maksan vajaatoiminnassa. Aloitusannoksen muutos ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys spironolaktonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hyperkalemia
- Hyponatremia
- Addisonin kriisi
- Akuutti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min
- Anuria
- Porfyria

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Spironolactone Orion -hoidon aikana on syytä seurata säännöllisesti seerumin elektrolyyttipitoisuutta sekä munuaisfunktiota.

Hyperkalemiaa tunnetusti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa saattaa aiheuttaa vakavan hyperkalemian.

Hyperkalemian riski on suurempi iäkkäillä potilailla ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä käytettäessä spironolaktonia ACE:n estäjien tai ATII-reseptorin salpaajien tai muiden diureettien kanssa. Näiltä potilailta seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava huolellisesti

(ks. myös kohta 4.5).

Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan. On erittäin tärkeää seurata ja säätää seerumin kaliumarvoja kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat spironolaktonihoitoa. Muiden kaliumia säästävien diureettien käyttöä tulee välttää. Kaliumlisän käyttöä tulee välttää potilailla, joiden seerumin kaliumarvo on > 3,5 mmol/l. Suositellut ajankohdat seerumin kalium- ja kreatiiniarvojen seurannalle on viikon kuluttua spironolaktonilääkityksen aloittamisesta tai annostuksen nostamisesta, kerran kuukaudessa ensimmäisen 3 kuukauden ajan, jonka jälkeen 6 kuukauden välein. Lääkitys tulee lopettaa tai keskeyttää mikäli seerumin kaliumarvo on > 5 mmol/l tai mikäli seerumin keratiiniarvo on > 220 mikromol/l.

Kaliumlisä, kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tai runsaasti kaliumia sisältävää ruokavaliota ei suositella hyperkalemian riskin vuoksi (ks. myös kohta 4.5).

Maksakirroosipotilailta on spironolaktonin käytön aikana raportoitu hypokloreemista metabolista asidoosia, johon on liittynyt hyperkalemiaa siitä huolimatta, että munuaisfunktio on ollut normaali. Maksakirroosipotilaiden, samoin kuin muidenkin asidoosin riskissä olevien potilaiden, seurannassa on noudatettava huolellisuutta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa diabeetikkoja, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Askiteksen hoidossa on varottava, ettei potilaan paino laske enempää kuin n. 1 kg:n vuorokaudessa (lisääntyneestä diureesista johtuen).

Ulkustautia sairastavilta potilailta spironolaktoni voi heikentää ulkuksen parantumista ja spironolaktonia on käytettävä harkiten.

Spironolaktoni on aiheuttanut tai stimuloinut kasvainten kasvua koe-eläimillä. Tämä tulee ottaa huomioon valmisteen käytön yhteydessä. Tämä vaikutus voi olla seurausta spironolaktonin hormonaalisista vaikutuksista, jotka ovat luonteeltaan samankaltaisia kuin vaikutukset ihmisessä (ks. kohta 5.3).

Spironolactone Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spironolaktoni vähentää muiden diureettien aiheuttaman hypokalemian riskiä ja se voidaan siksi tarvittaessa kombinoida muuhun diureettihoitoon.

Spironolaktonia käyttävien potilaiden anestesiassa on noudatettava varovaisuutta. Spironolaktoni vähentää noradrenaliinin verenkiertoon kohdistuvia vaikutuksia. Non-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua.

Spironolaktoni vaikuttaa synergistisesti muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Samanaikaisen kaliumlisän (kaliumia sisältävät kivennäisvalmisteet, paljon kaliumia sisältävä ruokavaliota tai ruokasuolankorvikkeet), muun kaliumia säästävän diureetin, ACE:n estäjän, ATII – reseptorin salpaajan, aldosteronin salpaajan, hepariinin tai pienimolekulaarisen hepariinin käyttö voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan (ks. kohta 4.4).

Spironolaktonin ja ACE:n estäjän yhteiskäyttö on mahdollista sydämen vajaatoiminnan NYHA-luokan III tai IV potilailla, mikäli yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi ja jos seerumin kalium- ja kreatiiniarvoja tarkkaillaan huolellisesti.

ASA (ei kuitenkaan antitromboottisina annoksina) ja tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) voivat hidastaa spironolaktonin metaboliittien eliminaatiota, heikentää spironolaktonin diureettista vaikutusta sekä altistaa hyperkalemialle yhteiskäytössä.

Varfariinin teho voi heiketä spironolaktonihoidon aikana.

Digoksiinin puhdistuma pienenee ja puoliintumisaika pitenee spironolaktonihoidon aikana. Koska spironolaktoni voi myös yllättävästi vääristää seerumin digoksiinin pitoisuusmääriä, on digoksiinin ja spironolaktonin yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta.

Litiumin eliminaatio voi muuttua spironolaktonin käytön aikana ja pitoisuusmääriä suositellaan.

Takrolimuusi voi aiheuttaa hyperkalemiaa, jota spironolaktoni voi pahentaa. Seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti yhteiskäytössä.

Hyperkalemiaa tunnetusti aiheuttavien lääkevalmisteiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin (kotrimoksatsolin) samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa.

Spironolaktonin metaboliitit fluoresoivat, joten eräät fluorometriset määriäykset (esim. kortisolimääriäykset) voivat antaa virheellisiä arvoja.

Spironolaktoni on estänyt mitotaanin antineoplastista vaikutusta.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa kliinistä tietoa spironolaktonin vaikutuksesta fertilitettiin. Eläinkokeissa on havaittu alentunutta fertilitettä naarasrotilla (ks. kohta 5.3), mutta urosrottien fertilitettiin ei ole olemassa eläincoetietoa.

Raskaus

Spironolaktonin raskaudenaikaisesta käytöstä ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa spironolaktonin on havaittu aiheuttaneen rotilla urospoikasten feminisaatiota. Spironolaktonin käyttöä tulee välttää raskauden aikana.

Imetys

Spironolaktonin aktiivinen metaboliitti kanrenoni erittyy äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina.

Spironolactone Orion -valmisteen vaikutuksesta vastasyntyneisiin tai imeväisiin ei ole tietoa. Päätös imetyksen lopettamisesta tai Spironolactone Orion -valmisteen käytön lopettamisesta tai keskeyttämisestä tulee tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle sekä lääkehoidon hyödyt äidille.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Erityisesti hoidon alussa ja annoksen muuttamisen jälkeen voi ilmetä huimausta tai väsytyä, jotka voivat häiritä autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

4.8. Haittavaikutukset

Vaikean hyperkalemian mahdollisuus on kuitenkin huomioitava etenkin pitkäaikaiskäytössä. Hyperkloremista metabolista asidoosia on esiintynyt maksakirroosia sairastavilla potilailla. Hyponatremia ja kuivuminen voivat seurata suuriannoksisesta spironolaktonihoidosta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla spironolaktoni voi edelleen heikentää munuaisten toimintaa. Kreatiniinipitoisuuden noustessa selvästi tulisi spironolaktonihoito keskeyttää. Uraattipitoisuus voi jonkin verran laskea spironolaktonihoidossa. Hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten

sekavuutta, päänsärkyä ja apatiaa, esiintyy lähinnä maksakirroosipotilailla.

Haittavaikutusten yleisyyssuokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Hyvänlaatuiset rintakasvaimet	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia (myös agranulosytoosi)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Elektrolyyttitasapainon häiriöt, kuten hyperkalemia ja hyponatremia	Kuivuminen		
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus	Apatia, libidon muutokset		
Hermosto	Päänsärky	Parestesiat	Huimaus		
Ruuansulatuselimistö	Ruuansulatuskanavan häiriöt, pahoinvointi, ripuli, oksentelu				
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriöt	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon kuivuus	Ihottumat, kutina, urtikaria		Alopesia, hypertrikoosi	Pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkojen krampit			
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen	Akuutti munuaisen vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat	Gynekomastia, rintarauhasten arkuus,				

	kuukautis- kierron häiriöt, impotenssi				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uneliaisuus				
Tutkimukset		Reniini- pitoisuuden kohoaminen			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Äkillinen spironolaktonin yliannostus voi aiheuttaa väsyneisyyttä, sekavuutta, oksentelua, ataksiaa, huimausta, ihottumaa ja ripulia. Pitkäaikaisessa yliannostuksessa voi kehittyä hyperkalemia ja hyponatremia. 625 mg kerta-annos on aiheuttanut lievän intoksikaation vatsantyhjennyksen jälkeen. Yliannostuksen ensiapuna annetaan lääkehiiltä tarvittaessa toistetusti. Jos yliannostuksesta ei ole kulunut kauan ja on otettu huomattava määrä spironolaktonia, voidaan harkita mahan tyhjennystä mahahuuhtelulla. Yliannostuksen hoito on pääosin oireenmukaista; sydämen toiminnan, elektrolyyttitasapainon ja munuaistoiminnan seuranta on aiheellista. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, aldosteroniantagonistit, ATC-koodi: C03DA01

Spironolaktoni on kilpaileva aldosteronireseptorin salpaaja sitoutumalla kompetitiivisesti reseptoreihin distaalisisissa munuaistubuluksissa estäen K^+ - ja Na^+ -ioninkuljetuksessa tarvittavan valkuaisaineen synteesiä.

Spironolaktoni vaikuttaa diureettisesti ja kaliumia säästävästi, se aiheuttaa natriumin ja veden erityksen lisääntymistä ja säästää kaliumia ja magnesiumia. Spironolaktoni estää myös adrenokortikaalista aldosteronin biosynteesiä primääriä hyperaldosteronismia sairastavilla potilailla. Spironolaktonin vaikutus riippuu aldosteronista. Suurempi elimistön aldosteronipitoisuus ennustaa tehokkaampaa vastetta spironolaktonille.

Spironolaktonin vaikutukset perustuvat sekä kanta-aineeseen että aktiivisiin metaboliitteihin, kuten kanrenoniiniin. Aldosteronin erityksen ollessa lisääntynyt esimerkiksi maksakirroosissa ja diureettien käytön vaikutuksesta spironolaktoni lisää natriumin ja veden ja vähentää kaliumin erittymistä. Kun aldosteronin erityks on normaali, sen diureettinen ja kaliumia pidättävä vaikutus on heikko. Veren sokerin, kolesterolin ja triglyseridien pitoisuudet eivät muutu. Spironolaktoni vaikuttaa myös antiandrogenisesti estäen heikosti androgeenien sitoutumista reseptoreihinsa ja estäen

androgeenisynteesissä tarvittavaa 17- α -hydroksylaasia.

Krooninen sydämen vajaatoiminta: RALES-tutkimus (The Randomized Aldactone Evaluation Study) oli monikansallinen kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 1 663 potilasta, joiden ejektiofraktio oli $\leq 35\%$, NYHA-luokan IV sydämen vajaatoiminta 6 kuukauden sisällä tutkimuksen aloittamisesta sekä NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoiminta satunnaistettaessa. Kaikkien potilaiden tuli käyttää loop-diureetteja ja mikäli mahdollista ACE:n estäjä.

Potilaat, joiden seerumin kreatiinin lähtöarvo oli > 220 mikromol/l tai joiden kreatiiniarvo oli kohonnut viimeaikaisissa mittauksissa 25% tai potilaat joiden seerumin kaliumin lähtöarvo oli $> 5,0$ mmol/l jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Puolet potilaista satunnaistettiin saamaan 25 mg spironolaktonia kerran vuorokaudessa suun kautta ja puolet samannäköistä plaseboa. Jos potilas sietoi annoksen 25 mg kerran vuorokaudessa, annos suurennettiin 50 mg:aan kerran vuorokaudessa kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilas ei sietänyt annosta 25 mg kerran vuorokaudessa, annostus pienennettiin 25 mg:aan joka toinen päivä. RALES-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan. RALES lopetettiin suunniteltua aiemmin, keskimäärin 24 kuukauden seurannan jälkeen, kun tutkimussuunnitelman mukaisessa välianalyysissä todettiin merkittävä hyöty kuolleisuuden suhteen.

Spironolaktoni vähensi kuoleman riskiä 30% plaseboon verrattuna ($p < 0,001$; 95% luottamusväli $18-40\%$). Spironolaktoni vähensi sydänkuoleman riskiä, pääasiassa äkillisen kuoleman ja progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta aiheutuvan kuoleman riskiä, 31% :lla plaseboon verrattuna ($p < 0,001$; 95% luottamusväli $18-42\%$).

Spironolaktoni vähensi myös sydäntapahtumista aiheutuvan sairaalahoidon riskiä (määriteltäessä seuraavasti: paheneva sydämen vajaatoiminta, angina, ventrikulaarinen arytmia tai myokardiaalinen infarkti) 30% :lla ($p < 0,001$; 95% luottamusväli $18-41\%$). Tutkimuksen lopussa spironolaktonihoitoa saaneessa ryhmässä NYHA-luokka parani 41% :lla potilaista ja huononi 38% :lla potilaista, kun vastaavasti plaseboryhmässä paranemista tapahtui 33% :lla ja huononemista 41% :lla potilaista ($p < 0,001$).

5.2. Farmakokineetiikka

Spironolaktoni imeytyy hyvin ($70-80\%$) ruoansulatuskanavasta. Sen biologinen hyötyosuus on suurempi ruokailun jälkeen kuin tyhjään vatsaan otettuna ja vaihtelee $25-70\%$. Sen huippupitoisuuden saavuttamisajankohta on keskimäärin $1-2$ tuntia; jakaantumistilavuus $14,4$ l/kg; proteiiniin sitoutumisaste on yli 90% ja puhdistuma 100 ml/kg/min. Spironolaktonin eliminaation puoliintumisaika on $1,3-2$ tuntia.

Spironolaktonilla on voimakas ensikierron metabolia. Spironolaktoni metaboloituu kanrenoniksi, $7-\alpha$ -tiometyylispiroonolaktoniksi ja muiksi osin aktiivisiksi metaboliiteiksi. Näiden metaboliittien eliminaation puoliintumisaika on noin 15 tuntia, mikä merkittävästi pidentää lääkkeen vaikutusaikaa. Spironolaktoni erittyy pääasiassa virtsaan ja jossain määrin sappinesteen mukana ulosteeseen lähinnä metaboliitteina.

Spironolaktonin täysi diureettinen vaikutus ilmenee yleensä $2-3$ vrk:n kuluessa hoidon aloituksesta. Hoidon loputtua diureesi kestää vielä $2-3$ vrk. Vanhuksilla spironolaktonin puhdistuma voi pienentyä ja puoliintumisaika pidentyä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Spironolaktoni tai sen metaboliitit voivat läpäistä istukan veriesteen. Annettaessa spironolaktonia tiineille rotille on havaittu urospoikasilla feminisaatiota.

Kolmella poikueella tehdyssä lisääntymistutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat 15 mg ja 50 mg spironolaktonia/kg/vrk, ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai fertiiliteettiin. Annoksella 50 mg/kg/vrk havaittiin lievää nousua kuolleena syntyneiden poikasten määrässä. Annettaessa spironolaktonia

injektiona naarasrotille (100 mg/kg/vrk, 7 päivän ajan intraperitoneaalisesti), spironolaktonin havaittiin lisäävän estruskierron pituutta pidettäessä diestrusta hoidon aikana ja aiheuttaen jatkuvan diestruksen hoidon jälkeisen 2 viikon seurantajakson aikana. Nämä vaikutukset liittyivät viivästyneeseen munasarjafollikkelin kehitykseen sekä kiertävän estrogeenin pitoisuuden alenemiseen, jonka voidaan odottaa vaikuttavan paritteluun, fertiiliteettiin ja hedelmöittymiseen. Spironolaktonin 2 viikon intraperitoneaalinen annostelu (100 mg/kg/vrk) naarashiirille, kun samassa tilassa oli hoitoa saamattomia uroshiiriä, vähensi parittelussa hedelmöittyneiden hiirien määrää (vaikutuksen voidaan osoittaa johtuvan ovulaation estymisestä) ja vähensi implantoituneiden sikiöiden määrää tiineiksi tulleilla hiirillä (vaikutuksen voidaan osoittaa johtuvan implantaation estymisestä). Lisäksi, 200 mg/kg/vrk annos pidensi parittelun latenssiaikaa.

Genotoksisuuden ja mutageenisyyden tutkimustuloksissa on havaittavissa lievää epäjohtomukaisuutta. Metabolisen aktivaation yhteydessä spironolaktoni on todettu negatiiviseksi joissakin mammaalisen mutageenisyyden in vitro -testeissä ja inkonklusiiviseksi (mutta lievästi positiiviseksi) toisissa mammaalisen mutageenisyyden in vitro -testeissä. Metabolisen aktivaation yhteydessä kaliumkanrenoaatti on raportoitu positiiviseksi joidenkin mammaalisten mutageenisyydestien osalta, joidenkin testien osalta tulokset ovat inkonklusiivisia ja joidenkin testien osalta negatiivisia.

Spironolaktonin on osoitettu aiheuttavan kasvaimia rotilla, käytettäessä korkeita annoksia pitkäaikaisesti. Näiden löydösten klinisestä merkityksestä ei ole varmaa tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Polysorbaatti 80
Piparminttuöljy
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE muovitölkki ja suljin.
25 mg: 30, 50, 100 ja 250 tablettia.
50 mg ja 100 mg: 30, 50 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25 mg: 25575
50 mg: 25576
100 mg: 25577

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.11.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2017