

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spironolactone Mylan 25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Spironolactone Mylan 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Spironolactone Mylan 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg spironolaktonia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg spironolaktonia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg spironolaktonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”AD”. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”AE”. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 11 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”AF”. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvä turvotus.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] -luokka III–IV).
- Resistentin hypertension liitännäishoito.
- Nefroottinen oireyhtymä.
- Maksakirroosi, johon liittyy askitesta ja turvotusta.
- Primaarisen aldosteronismien (Connin oireyhtymän) diagnosointi ja hoito.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää lasten hoidossa vain lastenlääkärin ohjauksessa. Pediatriasta potilaista on vain vähän tietoja saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annostus on määritettävä potilaalle yksilöllisesti sairauden ja tarvittavan diureesin asteen mukaan.

Enintään 100 mg:n vuorokausiannoksen voi antaa joko kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen.

Kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvä turvotus

Turvotuksen hoidossa suositeltu aloitusannos on 100 mg spironolaktonia vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen; vuorokausiannos voi kuitenkin vaihdella 25 mg:sta 200 mg:aan. Ylläpitoannos on määritettävä yksilöllisesti.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III–IV)

Tavanomaisen hoidon yhteydessä annettava hoito aloitetaan 25 mg:lla spironolaktonia kerran vuorokaudessa, jos seerumin kalium on $\leq 5,0$ mmol/l ja seerumin kreatiniini on $\leq 2,5$ mg/dl (221 mikromol/l). Jos potilas sietää 25 mg kerran vuorokaudessa, annoksen voi suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilas ei siedä 25 mg:aa kerran vuorokaudessa, annostus voidaan harventaa 25 mg:aan joka toinen päivä. Katso kohdasta 4.4 neuvoja seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuuksien seurantaan.

Resistentti hypertensio

Spironolaktonin aloitusannoksen on oltava 25 mg vuorokaudessa kerta-annoksena; potilaalle on määritettävä pienin tehokas annos suurentamalla annosta hyvin pienin lisäyksin vähintään 100 mg:aan vuorokaudessa.

Nefroottinen oireyhtymä

Tavanomainen annos on 100–200 mg vuorokaudessa. Spironolaktonin ei ole osoitettu olevan anti-inflammatorinen eikä vaikuttavan patologiseen perusprosessiin. Sen käyttöön kehoitetaan vain, jos pelkkä glukokortikoidihoito ei ole riittävän tehokas.

Maksakirroosi, johon liittyy askitesta ja turvotusta

Aloitusannos on 100–200 mg vuorokaudessa, esim. Na⁺/K⁺ -suhteen perusteella. Jos vaste 200 mg:n spironolaktoniannokseen ei ole kahden ensimmäisen viikon kuluessa riittävä, hoitoon lisätään furosemidi ja spironolaktoniannos suurennetaan tarvittaessa asteittain enintään 400 mg:aan vuorokaudessa. Ylläpitoannostus on määritettävä yksilöllisesti.

Primaarisen aldosteronismin diagnosointi ja hoito

Jos potilaalla epäillään primaarista aldosteronismia, annettava spironolaktoniannos on 100–150 mg tai enintään 400 mg vuorokaudessa. Voimakkaan diureettisen ja verenpainetta alentavan vaikutuksen nopea ilmeneminen on selvä osoitus aldosteronituotannon lisääntymisestä. Tällöin annetaan 100–150 mg vuorokaudessa 3–5 viikon ajan ennen leikkausta. Jos leikkaus ei ole vaihtoehto, tämä annos riittää usein pitämään verenpaineen ja kaliumpitoisuuden normaalilla tasolla. Poikkeustapauksissa tarvitaan suurempi annos, mutta pienin mahdollinen annostus on määritettävä.

Pediatriiset potilaat

Potilaan on saatava jaettuina annoksina annettavasta aloitusannostuksesta 1–3 mg spironolaktonia painokiloa kohti vuorokaudessa. Annostus on sovittava vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.3 j 4.4).

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää lasten hoidossa vain lastenlääkärin ohjauksessa. Pediatriasta potilaista on vain vähän tietoja saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Iäkkäät

Hoito suositellaan aloitettavaksi pienimmällä mahdollisella annoksella, jota titrataan suuremmaksi, kunnes optimaalinen vaikutus saavutetaan. Varovaisuus on tarpeen, etenkin jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö.

Antotapa

Tabletit on otettava aterian yhteydessä. Yli 100 mg:n vuorokausiannostus on jaettava useaan annokseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu GFR < 30 ml/min/1,73 m²), akuutti tai etenevä munuaissairaus (riippumatta siitä, liittyykö sairauteen anuria vai ei)
- Hyponatremia.
- Hyperkalemia (seerumin kaliumpitoisuus > 5,0 mmol/l) hoitoa aloitettaessa.
- Kaliumia säästävien diureettien (mukaan lukien eplerenonin) tai kaliumlisien samanaikainen käyttö, tai reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoissalpaus angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän ja angiotensiinireseptorin (ARB) estäjän yhdistelmällä.

Spirolaktonia ei saa käyttää pediatrialle potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

Neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava säännöllisesti pitkäaikaisen spironolaktonihoidon aikana, etenkin iäkkäillä potilailla. Spirolaktonin antoa ei suositella, jos plasman kaliumpitoisuus on suurentunut, ja anto on vasta-aiheista vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.3). Spirolaktonihoidon aikana voi ilmetä vaikeaa hyperkalemiaa, joka voi johtaa sydänpysähdykseen (johtaa toisinaan kuolemaan) potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat samanaikaista hoitoa kaliumlisillä.

Hyperkalemiaan voi liittyä parestesiaa, heikkoutta, lievä halvaus tai lihasspasmeja, ja sitä on vaikeaa erottaa kliinisesti hypokalemiasta. EKG-muutokset voivat olla ensimmäinen merkki kaliumtasapainon häiriintymisestä, tosin hyperkalemiaan ei aina liity EKG-poikkeamia.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää yhdessä voimakkaiden kaliumia säästävien diureettien (kuten triamterenin ja amiloridin) kanssa hyperkalemian estossa, ja varovaisuutta on noudatettava kaliumin liika-annon välttämiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien diabeettinen mikroalbuminuria. Hyperkalemian riski suurenee munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Siksi tällaisia potilaita on hoidettava varoen.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Maksakooman riskin vuoksi varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on maksasairaus.

Karsinogeenisuus

Eläintutkimuksissa on osoitettu, että spironolaktoni aiheuttaa suurina annoksina ja pitkään käytettynä kasvaimia. Näiden tietojen kliininen merkitys on epäselvä. Hoidon hyötyjä on kuitenkin punnittava pitkällä aikavälillä mahdollisesti ilmenevää haittaa vasten, ennen kuin spironolaktonin pitkäaikainen käyttö nuorille potilaille aloitetaan.

Pediatriiset potilaat

Hyperkalemian riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava kaliumia säästävien diureettien käytössä hypertensiivisille pediatrialle potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. (Spirolaktoni on vasta-aiheinen pediatrialle potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta; ks. kohta 4.3). Hyperkalemiaa tunnetusti aiheuttavien lääkkeiden käyttö samanaikaisesti spironolaktonin kanssa voi johtaa vaikeaan hyperkalemiaan.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spironolaktoniin kohdistuvat yhteisvaikutukset

Hyperkalemiaa aiheuttavat yhdistelmät

Kaliumia säästävien diureettien (mukaan lukien eplerenonin) tai kaliumlisien samanaikainen käyttö, tai reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän ja angiotensiinireseptorin (ARB) estäjän yhdistelmällä on vasta-aiheista hyperkalemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien yhteiskäyttöön spironolaktonin kanssa voi liittyä hyperkalemia, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen annostelussa ja seurattava elektrolyyttitasapainoa tiiviisti.

Spironolaktonin ja siklosporiinin samanaikaista antoa ei suositella, koska ne molemmat suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta ja lisäävät mahdollisesti vakavia henkeä uhkaavia yhteisvaikutuksia.

Hepariini, pienimolekyylinen hepariini

Spironolaktonin samanaikainen käyttö hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin kanssa voi johtaa vaikeaan hyperkalemiaan. Diureesin lisääntymistä on havaittu spironolaktonin ja hepariinin samanaikaisessa käytössä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Asetyylisalisyylihappo ja indometasiini saattavat heikentää spironolaktonin diureettista vaikutusta, koska ne estävät prostaglandiinisynteesiä munuaisissa. Hyperkalemia on yhdistetty indometasiinin käyttöön yhdessä kaliumia säästävien diureettien kanssa.

Muihin lääkevalmisteisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Spironolaktoni vähentää antikoagulanttien vaikutusta.

Noradrenaliini

Spironolaktoni vähentää noradrenaliinin vasokonstriktiivisia vaikutuksia.

Verenpainelääkkeet

Spironolaktoni voi voimistaa verenpainelääkkeiden vaikutusta. Tällaisten lääkkeiden, etenkin ganglionsalpaajien, annostus voidaan usein puolittaa, kun spironolaktoni lisätään hoitoon.

Litium

Diureettiset aineet vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa ja aiheuttavat suuren litiumtoksisuuden riskin.

Digoksiini

Spironolaktonin on osoitettu pidentävän digoksiinin puoliintumisaikaa. Tämä voi johtaa seerumin digoksiinipitoisuuden suurenemiseen ja sen seurauksena digitaaliseksiuuteen.

Alkoholi, barbituraatit tai huumaavat aineet

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Kolestyramiini

Spironolaktonia ja kolestyramiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla on ilmoitettu hyperkloremista metabolista asidoosia, johon liittyy usein hyperkalemia.

Kortikosteroidit, kortikotropiini (ACTH)

Elektrolyyttikadon voimistumista, erityisesti hypokalemiaa, voi esiintyä.

Muuntyyppiset yhteisvaikutukset

Ammoniumkloridi

Spironolaktonia ja ammoniumkloridia (esim. salmiakissa) samanaikaisesti saaneilla potilailla on ilmoitettu hyperkloremista metabolista asidoosia, johon liittyy usein hyperkalemia.

Plasman kortisonipitoisuus

Spironolaktoni häiritsee plasman kortisonipitoisuuden määrittystä Mattinglyn fluorometrisellä menetelmällä.

Kliinisesti merkityksellistä hyperkalemiaa voivat aiheuttaa muiden tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden lisäksi trimetopriimin/sulfametoksatsolin (kotrimoksatsoli) samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Spironolaktonin käytöstä ihmisen raskauden aikana on vain hyvin vähän tietoa.

Kokeellisissa eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, joka liittyy spironolaktonin antiandrogeniseen vaikutukseen (ks. kohta 5.3). Spironolaktonia ei pidä käyttää raskauden aikana. Diureetit voivat vähentää istukan perfuusiota ja siten heikentää sikiön kasvua. Niitä ei siten suositella hypertension ja turvotuksen tavanomaiseksi hoidoksi raskauden aikana.

Imetys

Kanrenoni on spironolaktonin pääasiallinen ja aktiivinen metaboliitti, joka erittyy pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon. Spironolaktonia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko spironolaktonihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Spironolaktoni saattaa aiheuttaa impotenssia ja kuukautisten epäsäännöllisyyttä (ks. kohta 4.8).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokykyyn liittyviä tietoja ei ole saatavilla. Haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, sekavuutta ja päänsärkyä, voi ilmetä. Näiden haittavaikutusten mahdollinen ilmaantuminen on otettava huomioon ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset riippuvat annostuksesta ja hoidon kestosta. Yleisimmät haittavaikutukset ovat hyperkalemia (9 %); sukupuolielinten ja rintojen häiriöt, mukaan lukien gynekomastia, jota ilmoitetaan 13 %:lla potilaista (annostus alle 100 mg). Gynekomastia näyttää liittyvän sekä annostuksen tasoon että hoidon keston, ja se korjaantuu normaalisti hoidon päätyttyä. Muita haittavaikutuksia ovat päänsäryt, ruoansulatuselimistön häiriöt, ripuli, väsymys ja uneliaisuus.

Elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Rintasyöpä	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Leukopenia (mukaan lukien agranulosytoosi). Trombosytopenia. Eosinofilia.	Harvinainen

Immuunijärjestelmä	Ekseema (tyypin 1 allerginen reaktio). Yliherkkyys.	Harvinainen
Umpieritys	Lievät androgeeniset vaikutukset, mukaan lukien hirsutismi.	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia potilailla, joiden munuaistoiminnan heikkenemistä hoidetaan samanaikaisesti kaliumlisillä (ks. kohta 4.4).	Hyvin yleinen
	Hyponatremia (etenkin tiatsididiureettien kanssa annettavan intensiivisen yhdistelmähoidon aikana). Hyperkalemia: (1) potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (2) potilailla, joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai kaliumkloridilla (3) iäkkäillä (4) diabetespotilailla.	Yleinen
	Veren liiallinen happamuus (asidoosi) potilailla, joilla on maksavaivoja.	Melko harvinainen
	Kudosten nestevaje (dehydraatio), porfyria, veren ja virtsan typpipitoisuuden hetkellinen suureneminen, hyperurikemia (saattaa aiheuttaa kihtiä alttiilla potilailla).	Harvinainen
	Korjaantuvaa hyperkloreemista metabolista asidoosia – johon liittyy tavallisesti hyperkalemia – on ilmoitettu joillakin kompensoimatonta maksakirroosia sairastaneilla potilailla huolimatta normaalista munuaistoiminnasta.	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus.	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky.	Hyvin yleinen
	Heikkous. Letargia kirroosipotilailla. Kihelmöinti (parestesia).	Yleinen
	Halvaus. Hyperkalemiasta johtuva alaraajojen halvaus.	Harvinainen
	Heitehuimaus. Ataksia.	Tuntematon
Verisuonisto	Verisuoniseinämiä tulehdus (vaskuliitti).	Hyvin harvinainen
	Lievä hypotensio.	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatushäiriöt. Ripuli.	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi. Oksentelu.	Yleinen
	Mahatulehdus. Mahahaavat. Suoliston verenvuoto.	Hyvin harvinainen

	Krampit.	
Maksa ja sappi	Maksatulehdus.	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma. Nokkosrokko. Eryteema. Kloasma. Kutina. Eksanteema.	Melko harvinainen
	Alopesia. Ekseema. <i>Erythema annulare centrifugum</i> (EAC). Hypertrikoosi.	Hyvin harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS). Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS). Pemfigoidi.	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit, jalkakrampit.	Melko harvinainen
	Systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE). Osteomalasia.	Hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen.	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta.	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Miehet:</u> - Libidon heikkeneminen. - Erektiohäiriö. - Impotenssi. - Rintarauhasten suureneminen (gynekomastia).	Hyvin yleinen
	<u>Naiset:</u> - Rintahäiriöt. - Rintojen aristus. - Kuukautishäiriöt. - Äänen madaltuminen (monissa tapauksissa pysyvästi).	
	<u>Naiset:</u> Emätineritteiden muutokset. Libidon heikkeneminen. Kuukautisten poisjäänti (amenorrea). Vuoto menopaussin jälkeen.	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys. Uneliaisuus.	Hyvin yleinen
	Huonovointisuus.	Yleinen

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

Yliannostus voi ilmetä pahoinvointina ja oksenteluna ja (harvemmin) uneliaisuutena, sekavuutena, ihottumana ja ripulina.

Lisäksi hyvin suurilla annoksilla (450 mg/vrk) voi ilmetä hedelmättömyyttä.

Hyponatremian tai hyperkalemian ilmeneminen on mahdollista mutta ei todennäköistä akuutin yliannostuksen yhteydessä. Hyperkalemian oireina voi ilmetä parestesioita, heikkoutta, velttohalvaus tai lihasspasmi, ja sitä voi olla vaikeaa erottaa kliinisesti hypokalemiasta. Kaliumhäiriöiden varhaisimmat spesifiset merkit ovat elektrokardiografian muutoksia. Mitään spesifistä vasta-ainetta ei ole tunnistettu. Tila odotettavasti kohenee, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

Elektrolyyttitasapainon häiriön ja elimistön kuivumisen ilmetessä hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, ja siihen voi kuulua nesteiden ja elektrolyyttien korvaushoito tarpeen mukaan. Hyperkalemiaa hoidetaan vähentämällä kaliuminsaantia ja antamalla kaliumin erityistä lisääviä diureetteja ja laskimonsisäistä glukoosia yhdessä tavallisen insuliinin tai suun kautta otettavien ioninvaihtajahartsien kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit. Kaliumia säästävät diureetit, aldosteroniantagonistit. ATC-koodi: C03DA01

Spironolaktoni vaikuttaa munuaisiin ja lisämunuaisiin (koska se estää aldosteronia munuaistiehyissä ja suurina pitoisuuksina aldosteronisynteesiä).

Spironolaktoni edistää diureesia potilailla, joilla on turvotusta tai askitesta, lisäämällä natriumineritystä virtsaan. Tiatsididiureettien aiheuttama kaliumhukka vähenee. Spironolaktonin vaikutus alkaa vähitellen ja kestää pitkään.

Spironolaktonin verenpainetta alentava teho perustuu veden ja suolan poistamiseen elimistöstä.

Vaikea sydämen vajaatoiminta: RALES

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) oli monikansallinen kaksoissokkotutkimus, johon osallistuneilla 1 663 potilaalla oli ejektiofraktio $\leq 35\%$, anamneesissa NYHA-luokan IV sydämen vajaatoiminta tutkimukseen ottamista edeltäneiden 6 kuukauden sisällä ja NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoiminta satunnaistamishetkellä. Kaikki potilaat saivat loopdiureettia, 97 % otti ACE:n estäjää ja 78 % digoksiinia (tämän tutkimuksen tekoheikällä beetasalpaajia ei käytetty laajasti sydämen vajaatoiminnan hoitoon ja vain 15 % sai beetasalpaajahoidoa). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla

seerumin kreatiniinin lähtöarvo oli > 2,5 mg/dl tai joilla arvo oli äskettäin suurentunut 25 %, sekä potilaat, joilla seerumin kaliumin lähtöarvo oli > 5,0 mmol/l. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 25 mg spironolaktonia kerran vuorokaudessa suun kautta tai samannäköistä lumelääkettä. Jos potilas sietä 25 mg kerran vuorokaudessa, annos suurennettiin 50 mg:aan kerran vuorokaudessa kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilas ei sietänyt 25 mg:aa kerran vuorokaudessa, annostus harvennettiin 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, koska tutkimussuunnitelman mukaisessa välianalyysissä todettiin merkittävä hyöty kuolleisuuden suhteen. Spironolaktoni pienensi kuoleman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna: kuolleisuus spironolaktoniryhmässä oli 284/841 (35 %) ja lumelääkeryhmässä 386/822 (46 %) (riskin pienenemä 30 %; 95 %:n luottamusväli 18–40 %, $p < 0,001$). Spironolaktoni pienensi merkittävästi myös sydänkuoleman riskiä, pääasiassa äkkikuoleman ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta aiheutuvan kuoleman riskiä, sekä sairaalahoitoon riskiä sydämeen liittyvistä syistä.

Pediatriset potilaat

Lapsille tehdyistä kliinisistä spironolaktonitutkimuksista ei ole saatu merkittävää tietoa. Tähän on useita syitä: pediatriassa potilailla on tehty vain muutamia tutkimuksia, spironolaktonia on käytetty yhdessä muiden aineiden kanssa, kussakin tutkimuksessa arvioitujen potilaiden lukumäärä on ollut pieni ja tutkitut käyttöaiheet ovat vaihdelleet. Pediatristen potilaiden annostussuosituksot perustuvat kliiniseen kokemukseen ja tieteellisessä kirjallisuudessa dokumentoituihin tapaustutkimuksiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Noin 70 % suun kautta annetusta spironolaktonista imeytyy elimistöön. Spironolaktonin ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa sen biologista hyötyosuutta. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys ei ole kuitenkaan täysin selvä. Kun terveille tutkittaville, jotka eivät paastonneet, annettiin 100 mg spironolaktonia päivittäin 15 päivän ajan, aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{max}) oli 2,6 h, huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 80 ng/ml ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 1,4 h. 7-alfa-(tiometyyli)-spironolaktoni- ja kanrenoni-metaboliittien osalta t_{max} oli 3,2 h ja 4,3 h, C_{max} 391 ng/ml ja 181 ng/ml sekä $t_{1/2}$ 13,8 h ja 16,5 h.

Jakautuminen

Sekä spironolaktoni että kanrenoni sitoutuvat plasman proteiineihin yli 90-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Spironolaktoni metaboloituu suuressa määrin aktiivisiksi metaboliiteiksi, mukaan lukien tiometyyli-spironolaktoniksi ja kanrenoniksi.

Elimination

Puoliintumisaika plasmassa on spironolaktonilla noin 1,5 tuntia, 7-tiometyyli-spironolaktonilla noin 9–12 tuntia ja kanrenonilla 10–35 tuntia. Metaboliitit eliminoituvat ensisijaisesti virtsaan ja toissijaisesti sapen kautta ulosteisiin. Spironolaktonin kerta-annoksen vaikutus munuaisissa on suurimmillaan 7 tunnin kuluttua annostelusta, ja aktiivisuus säilyy vähintään 24 tuntia.

Pediatriset potilaat

Valmisteen käytöstä pediatrialle potilaille ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja. Pediatristen potilaiden annostussuosituksot perustuvat kliiniseen kokemukseen ja tieteellisessä kirjallisuudessa dokumentoituihin tapaustutkimuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tiedoissa ei ole mitään sellaista merkityksellistä lisätietoa, jota ei olisi jo mainittu tämän

valmisteyhteenvedon muissa osiossa.

Spironolaktonin on osoitettu olevan suurina annoksina ja pitkään käytettynä tuumorigeeninen rotille. Näiden löydösten merkitystä kliinisen käytön suhteen ei tunneta.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole osoitettu synnynnäisten anomalioiden riskin suurenemista, mutta rotan jälkeläisillä todettu antiandrogeeninen vaikutus on lisännyt huolta miehen sukupuolielinten kehitykseen mahdollisesti kohdistuvista haittavaikutuksista. Näitä mahdollisia haittoja ei ole vahvistettu ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kalsiumvetyfosfaatti
Povidoni
Piparminttuöljy
Talkki
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvät PVC-Al-läpipainopakkaukset, joissa on 20, 30, 60 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg: 34870
50 mg: 34871
100 mg: 34872

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2018