

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spirix® 25 mg- ja 50 mg -tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Spirix 25 mg -tabletti sisältää 25 mg spironolaktonia.

Yksi Spirix 50 mg -tabletti sisältää 50 mg spironolaktonia.

Apuaine:

Yksi Spirix 25 mg -tabletti sisältää 52,95 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Spirix 50 mg -tabletti sisältää 24 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat valkoisia ja pienikokoisia, niiden läpimitta on 8 mm ja niissä on jakouurre.

Spirix 25 mg- tabletin tunnus on AB 43 ja 50 mg -tabletintunnuksen tunnus on AB 72. Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertensio, jos muu hoito on riittämätön tai ei sovi potilaalle
- Sydämen vajaatoiminnan ja siihen liittyvien turvotusten hoito
- Maksakirroosiin ja muihin maksasairauksiin (esim. maligniteetteihin) liittyvän askiteksen ja turvotusten hoito
- Nefroottisen oireyhtymän ja siihen liittyvien turvotusten hoito
- Muut turvotustilat
- Primäärinen hyperaldosteronismi: diagnosointi ja lyhykestoinen preoperatiivinen hoito sekä hoito, jos potilasta ei leikata
- Yhdessä tiatsidi- ja loop-diureettien kanssa näiden aiheuttaman hypokalemian ja hypomagnesemian rajoittaminen ja hoito ja myös additiivisen diureesin ja hypotensiivisen tehon aikaansaaminen

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena tai kahteen osa-annokseen jaettuna. Tabletit pitäisi ottaa aterian yhteydessä, koska tällöin niiden imeytyminen paranee.

*Hypertensio:* Tavallinen annos on 50–100 mg/vrk. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan suurentaa 200 mg:aan. Hoitovaste saadaan yleensä 2 viikon kuluessa, mikä on huomioitava annostitrauksessa.

*Turvotustilat:* Tavallinen annos on 25–100 mg/vrk. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan suurentaa lyhytaikaisesti 200–400 mg:aan.

*Sydämen vajaatoiminta:* Tavallinen annos on 100 mg/vrk. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan

suurentaa 200 mg:aan. Ylläpitoannos määritetään yksilöllisesti hoitovasteen mukaan.

*Hypokalemia/hypomagnesemia:* 25–100 mg/vrk, kun oraalinen kalium- tai magnesiumsubstituutio ei riitä.

*Primäärin hyperaldosteronismien diagnostiikka:*

*Pitkä koe:* 400 mg/vrk 3–4 viikon ajan. Hypokalemian korjaantuminen ja verenpaineen lasku viittaavat primääriin hyperaldosteronismiin.

*Lyhyt koe:* 400 mg/vrk 4 vrk:n ajan. Kaliumarvojen suureneminen lääkityksen aikana ja pieneneminen sen lopettamisen jälkeen viittaavat primääriin hyperaldosteronismiin.

*Primäärin hyperaldosteronismien hoito:* Preoperatiivisessa hoidossa 100–400 mg/vrk. Jos potilasta ei leikata, määritetään yksilöllisesti pienin mahdollinen ylläpitoannos.

*Iäkkäät potilaat:* Annosten muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

*Lapset:* Vastasyntyneille 0,5–1 mg/kg joka 8. tunti. Muille lapsipotilaille 1–3 mg/kg/vrk 1–4 osannokseen jaettuna, enimmäisannos 200 mg/vrk. Pitkäaikaishoidossa tai yhdessä muiden diureettien kanssa käytettynä 1–2 mg/kg/vrk.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Spironolaktonia pitää antaa varoen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) eikä sitä pitäisi antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

*Maksan vajaatoiminta:* Spironolaktonin metabolia ja eliminaatio hidastuvat maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Aloitusannos voi olla 100–200 mg/vrk. Pitkäaikaishoidossa suositellaan harkittavaksi lääkkeen ottamista joka toinen päivä (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta. Anuria. Hyperkalemia. Addisonin tauti.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon aikana on syytä seurata seerumin elektrolyyttitasoja ja munuaisten toimintaa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavia, iäkkäitä potilaita, diabeetikkoja sekä käytettäessä spironolaktonia yhdessä muun kaliumia säästävän diureetin, kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien ravintovalmisteiden kanssa (ks. myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Lisäkaliumia voidaan antaa samanaikaisesti spironolaktonin kanssa vain todetun kaliuminpuutteen yhteydessä; veren kaliumpitoisuutta on seurattava tarkasti.

Maksakirroosipotilailla on raportoitu hyperkloremista metabolista asidoosia, yleensä hyperkalemiaan liittyen, vaikka munuaisten toiminta on ollut normaalia.

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

Askitesta hoidettaessa ei potilaan painon pitäisi laskea lisääntyneen diureesin takia nopeammin kuin 1 kg/vrk

Spironolaktoni voi hidastaa mahahaavan paranemista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Veren kaliumpitoisuus voi suurentua liikaa, jos spironolaktonia käytetään samanaikaisesti muiden kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien ravintolisien, ACE:n estäjien, AT-II-reseptorinsalpaajien tai takrolimuusin kanssa.

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

Tulehduskipulääkkeet voivat hidastaa spironolaktonin metaboliittien eliminaatiota, heikentää spironolaktonin diureettista vaikutusta sekä altistaa hyperkalemialle.

Spironolaktoni voimistaa muiden verenpainelääkkeiden hypotensiivistä vaikutusta.

Spironolaktoni voi heikentää varfariinin tehoa. Lisääntynyttä natriureesia on kuvattu spironolaktonin ja hepariinin yhteiskäytössä.

Spironolaktoni pidentää digoksiinin puoliintumisaikaa, joten yhteiskäytössä saattaa digoksiinin annoksen muuttaminen olla tarpeen.

Spironolaktoni heikentää noradrenaliinin verenkiertoaikutuksia. Spironolaktonia käyttävän potilaan anestesiassa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Spironolaktonin ja siklosporiinin yhteiskäyttöön liittyy suurentunut hyperkalemian ja munuaistoksisuuden riski.

Spironolaktoni on entsyymi-induktori ja voi siten nopeuttaa joidenkin lääkkeiden metaboloitumista.

Spironolaktoni saattaa häiritä kortisolin fluorometristä määrittystä verestä ja virtsasta sekä digoksiinin immunologisia määrittämenetelmiä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Spironolaktonin raskaudenaikaiseen käyttöön ei ole todettu liittyvän erityisiä riskejä. Eläinkokeissa on todettu rotilla urospuolisten alkioiden feminisoitumista.

Spironolaktonin aktiivinen metaboliitti, kanrenoni, erittyy vähäisessä määrin äidinmaitoon, mutta vaikutukset lapseen ovat epätodennäköisiä terapeuttisia annoksia käytettäessä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Erityisesti hoidon alussa ja annoksia muutettaessa voi ilmetä huimausta tai väsymystä, jotka saattavat häiritä autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tavallisimmat spironolaktonin haittavaikutukset liittyvät antiandrogenisiin vaikutuksiin ja ovat suhteessa annoksen suuruuteen ja hoidon keston. Yleisin haittavaikutus on gynekomastia, jota alle 100 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä esiintyy n. 13 %:lla potilaista. Gynekomastia on yleensä

palautuvaa. Joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa rinnat saattavat jäädä hiukan suurentuneiksi. Pitkäaikaishoidossa esiintyy kuukautiskierron häiriöitä ja myös virilisaatio naisilla on mahdollista.

Hyperkalemian riski spironolaktonihoidon aikana on pieni alle 100 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä, jos munuaisten toiminta on normaalia. Hyperkalemian riski suurenee suurilla annoksilla käytettäessä, munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja annettaessa lisäkaliumia. Samanaikainen hyponatremia ja asidoosi pahentavat tilannetta, jolloin voi esiintyä suun kuivumista, voimattomuutta, hajamielisyyttä ja sydämen toiminnan epäsäännöllisyyttä.

Hengenvaaralliset haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta vaikean hyperkalemian mahdollisuus on kuitenkin huomioitava etenkin pitkäaikaikäikäytössä. Maksakirroosipotilailla on raportoitu hyperkloremista metabolista alkaloosia. Suuriannoksinen spironolaktonihoito voi johtaa hyponatremiaan ja kuivumiseen.

Yleinen:  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$   
 Melko harvinainen:  $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$   
 Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1000$   
 Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	harvinainen	leukopenia, agranulosytoosi, trombosytopenia
Umpieritys	yleinen	gynekomastia, kuukautishäiriöt, mukaan lukien epäsäännölliset kuukautiset, amenorrea, postmenopausaaliset vuodot
	hyvin harvinainen	hyvänlaatuiset rintakivyt, rintakipu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	melko harvinainen	elektrolyyttihäiriöt, mukaan lukien hyperkalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	melko harvinainen	sekavuus
Hermosto	melko harvinainen	lihaskrampit, parestesiat
Ruoansulatuselimistö	yleinen	pahoinvointi, ripuli
Maksa ja sappi	hyvin harvinainen	maksan toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudus	melko harvinainen	eryteema, eksanteema, urtikaria, kutina
	hyvin harvinainen	alopecia, hypertrikoosi
	Esiintymistiheys tuntematon	pemfigoidi
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen
	harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	uneliaisuus, väsymys, päänsärky, impotenssi
	harvinainen	huimaus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kuolemaan johtaneita tai vakavia toksisia yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Yliannostuksen oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ripuli, väsymys, sekavuus ja ihoreaktiot.

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja dehydraatiota saattaa esiintyä. Hyperkalemia voi ilmetä parestesiaina, heikkoutena, lihasspasmeina ja tyypillisinä EKG-muutoksina.

Yliannostuksen hoitona on lääkeaineen imeytymisen estäminen lääkehiiltä antamalla sekä oireenmukainen ja elintoimintoja ylläpitävä hoito. Erityistä vastalääkettä ei ole. Sydämen toimintaa, elektorolyyttitasapainoa ja munuaisten toimintaa on syytä seurata. Hyperkalemiaa voidaan hoitaa antamalla nopeasti laskimonsisäisesti glukoosia yhdessä insuliinin kanssa. Myös kaliumia poistavia diureetteja ja ioninvaihtohartseja voidaan käyttää. Spironolaktonin anto on lopetettava ja kaliumin saantia on rajoitettava (myös ravinnosta).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Spironolaktoni on kilpaileva aldosteronireseptorin salpaaja. Sen vaikutukset perustuvat sekä kanta-aineeseen että aktiivisiin metaboliitteihin, kuten kanrenoniin. Spironolaktoni lisää diureesia estämällä natriumin takaisinimeytymistä distaalissa tubuluksissa, jolloin  $K^+$ -eritys samalla estyy. Diureettinen maksimivaikutus saavutetaan asteittain 2–3 päivässä hoidon aloittamisen jälkeen, ja diureesi jatkuu 2–3 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Spironolaktonin munuaisvaikutus riippuu aldosteronista, ja spironolaktoni voi myös estää aldosteronin synteesiä. Lisääntyneen aldosteronierityksen yhteydessä, esim. maksakirroosipotilailla, spironolaktoni lisää natriumin ja veden erittymistä ja vähentää kaliumin erittymistä. Kun aldosteronin erityis on normaali, spironolaktonin diureettinen ja kaliumia pidättävä vaikutus on heikko. Enimmillään se voi estää 5 % natriumin takaisinimeytymisestä.

Spironolaktonilla on myös antiandrogenistä vaikutusta. Se estää munasarjojen androgeenisynteesiä ja androgeenivaikutuksia reseptoritasolla.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Spironolaktoni imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja hyötyosuus on 60–70 %. Maksimaalinen pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–3 tunnin kuluttua kerta-annoksen jälkeen. Vakaan tilan taso saavutetaan 3–4 päivän kuluttua. Sekä spironolaktoni että sen päämetaboliitti, kanrenoni, sitoutuvat plasman proteiineihin n. 90-prosenttisesti.

Spironolaktoni metaboloituu pääosin maksassa. Päämetaboliitit, kanrenoni ja 7-alfa-tiometryyli-spironolaktoni, ovat farmakologisesti aktiivisia. Spironolaktonin puoliintumisaika terveillä on 1–2 tuntia ja kanrenonin 10–35 tuntia. Spironolaktoni erittyy metaboliitteina pääasiassa virtsaan ja jossain määrin myös ulosteeseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeet ovat osoittaneet endokriinisiä häiriöitä sekä naaras- että koirasrotilla sekä koirasrottien ja rotan urospuolisten alkuiden feminisoitumista suhteellisen suurilla annoksilla käytettäessä. Pitkäaikaistutkimuksissa rotilla spironolaktoni on aiheuttanut tuumoreita suurilla annoksilla käytettäessä, todennäköisesti lajikohtaiseen maksan sytokromi P450 -entsyymien induktioon liittyen. Pitkäaikaistutkimuksessa apinoilla ei tuumoreita todettu. Spironolaktonin akuutti toksisuus rotilla, hiirillä ja kaneilla tutkittuna on vähäinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Spirix 25 mg: piparminttuöljy, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, povidoni, natriumlauryylisulfaatti, agar, riisitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti

Spirix 50 mg: levomentoli, piparminttuöljy, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, povidoni, natriumlauryylisulfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti, riisitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia, pakkaus: polyeteenipurkki

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Oy  
PL 1406  
00101 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Spirix 25 mg: 8069

Spirix 50 mg: 9210

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Spirix 25 mg: 7.1.1981 / 1.4.2010

Spirix 50 mg: 29.1.1986 / 1.4.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.3.2016