

## 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  $\leq 5$  mmol/l ja seerumin kreatiiniarvo on  $\leq 220$  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 pitkäaikaikäikäytössä. 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 yleisyysluokat 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](http://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 toistuvasti. Jos yliannostuksesta ei ole kulunut kauan ja on otettu huomattava määrä spironolaktonia, voidaan harkita mahan tyhjännystä 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- $\alpha$ -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 välialalyysissa 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 metaboliitteinaan.

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 pidentämällä 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 kliinisestä 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 pakkauskoost**

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**

6.7.2020

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spironolactone Orion 25 mg tabletter  
Spironolactone Orion 50 mg tabletter  
Spironolactone Orion 100 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 25 mg, 50 mg eller 100 mg spironolakton.

Hjälpämnen: en tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 57 mg laktos (25 mg tablett), 114 mg laktos (50 mg tablett) eller 228 mg laktos (100 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

25 mg tablett: vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, med en diameter på 7 mm, präglad med ORN85.

50 mg tablett: vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, med en diameter på 9 mm, präglad med ORN213.

100 mg tablett: vit eller benvit, rund, svagt konvex och brytskåra, med en diameter på 11 mm, präglad med ORN352.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- behandling av kronisk systolisk hjärtsvikt (NYHA grupp III-IV) som tillägg till standardbehandling
- behandling av ödem orsakade av nefros där annan ödemterapi är otillräcklig och särskilt vid misstanke om hyperaldosteronism
- behandling av ascites och ödem i samband med dekompenenserad levercirros eller portal hypertoni eller andra hepatiska sjukdomar där annan ödemterapi är otillräcklig och särskilt vid misstanke om hyperaldosteronism
- behandling av hypertoni, som tilläggsbehandling för patienter som inte svarar tillräckligt på andra blodtryckssänkande läkemedel
- primär hyperaldosteronism.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Den dagliga dosen kan ges som engångsdos eller uppdelad i två doser. Tabletterna bör intas i samband med måltid (för bättre absorption). Koncentrationen av elektrolyter och kreatinin i serum bör övervakas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Vuxna:

- Kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III-IV): Den initiala dosen för patienter med svår hjärtsvikt

(NYHA klass III-IV) är vanligtvis 25 mg/dag, i kombination med standardbehandling hos patienter med serumkalium  $\leq 5$  mmol/L och serumkreatinin  $\leq 220$  mikromol/L. Om vätskeretention uppstår och fortfarande förekommer 8 veckor efter insättning, och om serumkalium förblir  $< 5$  mmol/L, kan dosen av spironolakton ökas till 50 mg dagligen. Nivåerna av kalium och kreatinin måste utvärderas 1 vecka senare. Om serumkalium ökar till 5,5 mmol/L eller serumkreatinin ökar till över 220 mikromol/L, måste spironolaktondosen minskas till 25 mg varannan dag eller behandlingen avslutas. Se avsnitt 4.4: Varningar och försiktighet: "hyperkalemi hos patienter med kronisk hjärtsvikt" för råd om övervakning av serumkalium och serumkreatinin.

- Ödem: En vanlig dos är 25-100 mg/dag. I svåra fall kan dosen ökas till 200 mg/dag. Vid svåra ödem, t.ex. i samband med levercirros, kan dagsdoser på 200-400 mg vara indicerade under kortare tid.
- Behandling av hypertoni: En vanlig dos är 50-100 mg/dag. Den fulla terapeutiska effekten uppnås vanligen inom ca 2 veckor, vilket bör beaktas vid justering av dosen.
- Behandling av primär hyperaldosteronism: 100-400 mg/dag preoperativt. Vid utebliven operation, bör den terapeutiska dosen minskas till den lägsta effektiva dosen.

Äldre:

- dosjustering är oftast inte nödvändig, såvida patienten inte har njur- eller leversvikt.

Pediatrik population:

- Barn, initialt 3 mg/kg/dag. Vid långtidsbehandling, eller i kombination med andra diuretika, 1-2 mg/kg/dag.

Njursvikt (se även avsnitt 4.4):

- försiktighet rekommenderas vid administrering av spironolakton till patienter med måttlig njursvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min)
- spironolakton bör inte ges till patienter med svår njursvikt (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

Leversvikt (se även avsnitt 4.4):

- Metabolism och eliminering av spironolakton är fördröjd vid leversvikt. Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med leversvikt.

### 4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot spironolakton eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hyperkalemi
- hyponatremi
- addisonkris
- akut och kronisk njurinsufficiens, kreatininclearance mindre än 30 ml/min
- anuri
- porfyri.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Koncentrationer av serumelektrolyter och njurfunktion bör övervakas regelbundet under behandling med Spironolakton Orion.

Samtidig användning av läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi med spironolakton kan orsaka svår hyperkalemi.

Risken för hyperkalemi är högre hos äldre patienter och patienter med njur- eller leversvikt, samt vid kombinerad användning av spironolakton och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare (ARBs) eller andra diuretika. Hos dessa patienter bör serumkoncentrationen av kalium övervakas noga (se även avsnitt 4.5).

Hyperkalemi kan vara livshotande. Det är viktigt att övervaka och justera serumkalium hos patienter med kronisk hjärtsvikt som får spironolakton. Undvik att använda andra kaliumsparande diuretika. Undvik att använda orala kaliumtillskott hos patienter med serumkalium > 3,5 mmol/L. Den rekommenderade övervakningen av kalium och kreatinin är en vecka efter behandlingsstart eller dosökning av spironolakton, månatligt under de första 3 månaderna, sedan varje kvartal under ett år, och därefter var 6:e månad. Upphör eller avbryt behandlingen vid serumkalium > 5 mmol/L eller för serumkreatinin > 220 mikromol/L.

Kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller en kost rik på kalium rekommenderas inte på grund av risk för hyperkalemi (se även avsnitt 4.5).

Hos patienter med levercirros har hypokloremisk metabolisk acidosis rapporterats vid användning av spironolakton trots normal njurfunktion. Patienter med levercirros samt andra patienter med risk för acidosis bör övervakas noga.

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av diabetespatienter med nedsatt njurfunktion.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av ascites för att inte minska patientens kroppsvikt mer än ca 1 kg per dag (på grund av ökad diures).

Hos patienter med magsår, kan spironolakton försämra läkning av magsår och bör därför endast användas efter noggrann bedömning.

Spironolakton har orsakat eller stimulerat tumörtillväxt hos försöksdjur. Detta bör beaktas vid användning av produkten. Effekten kan bero på hormonella förändringar av samma karaktär som spironolakton ger hos människa (se avsnitt 5.3).

Spironolactone Orion-tabletter innehåller laktos. Detta läkemedel bör inte ges till patienter med ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Spironolakton minskar risken för hypokalemi orsakad av andra diuretika och kan därför kombineras med andra diuretika vid behov.

Försiktighet rekommenderas vid anestesi av patienter som använder spironolakton. Spironolakton minskar cirkulatoriska effekter av noradrenalin. Effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia kan potentieras.

Spironolakton har en synergistisk effekt med andra blodtryckssänkande läkemedel.

Samtidig användning av kaliumtillskott (kaliuminnehållande mineralpreparat, en kost rik på kalium eller bordssaltssubstitut), andra kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, ARBs, aldosteronblockerare, heparin eller lågmolekylärt heparin kan leda till svår hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av spironolakton och ACE-hämmare är möjlig hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass III eller IV, om denna kombination har visat sig vara effektiv och om serumkalium och serumkreatinin övervakas noga.

Vid kombinerad användning kan acetylsalicylsyra (dock ej i antitrombotiska doser) och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) fördröja elimineringen av spironolaktons metaboliter, matta av den diuretiska effekten av spironolakton och exponera för hyperkalemi.

Effekten av warfarin kan mattas av under behandling med spironolakton.

Digoxinclearance sjunker och halveringstiden ökar vid behandling med spironolakton. Försiktighet

bör iaktas vid samtidig behandling av digoxin och spironolakton, då spironolakton i viss utsträckning även kan falsifiera resultaten från digoxinbestämningar i serum.

Eliminering av litium kan förändras under användning med spironolakton, och bestämningar av läkemedelskoncentrationerna rekommenderas.

Takrolimus kan orsaka hyperkalemi, som spironolakton kan förvärra. Vid kombinationsanvändning bör serumkoncentrationerna av kalium övervakas nog.

Utöver andra läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig användning av kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) med spironolakton orsaka kliniskt relevant hyperkalemi.

Spironolaktons metaboliter fluorescerar, så att vissa fluorometriska bestämningar (t.ex. kortisol bestämningar) kan resultera i felaktiga värden.

Spironolakton antagoniserar den antineoplastiska effekten av mitotan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

Inga kliniska data finns på spironolaktons effekt på fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet hos honor (se avsnitt 5.3), medan det inte finns några djurdata på manlig fertilitet.

##### Graviditet

Uppgifter om användning och säkerhet av spironolakton under graviditet är otillräckliga. I djurstudier med råttor har spironolakton visat sig orsaka feminisering av manlig avkomma. Användning av spironolakton under graviditet bör undvikas.

##### Amning

Den aktiva metaboliten av spironolakton, kanrenon, utsöndras i modersmjölk i låga koncentrationer.

Effekten av Spironolactone Orion på nyfödda/spädbarn är okänd. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från Spironolactone Orion behandling med hänsyn till nyttan av amning av barnet och nyttan av behandlingen för mamman.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Yrsel eller trötthet, vilket kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, kan förekomma särskilt i början av behandlingen eller efter dosjustering.

#### **4.8 Biverkningar**

Risken för allvarig hyperkalemi bör beaktas särskilt vid långtidsbehandling. Hyperkloremisk metabolisk acidosis har inträffat hos patienter med levercirros. Spironolaktonbehandling i hög dos kan resultera i hyponatremi och uttorkning. Hos patienter med njursvikt kan spironolakton försämra njurfunktionen ytterligare. Om kreatininkoncentrationen ökar tydligt, bör spironolaktonbehandlingen avbrytas. Uratkoncentrationen kan i viss mån minska under spironolaktonbehandling. Neurologiska biverkningar, såsom förvirring, huvudvärk och apati, förekommer främst hos patienter med levercirros.

Följande definitioner gäller för frekvensen av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Benigna bröst-tumörer	
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni (även agranulocytos)		
Metabolism och nutrition		Rubbningar i elektrolytbalansen, såsom hyperkalemi och hyponatremi	Uttorkning		
Psykiska störningar		Förvirring	Apati, förändringar i libido		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi	Yrsel		
Magtarmkanalen	Besvär i magtarmkanalen, illamående, diarré, kräkningar				
Lever och gallvägar				Leverdysfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Torr hud	Hudutslag, klåda, urtikaria		Alopeci, hypertrikos	Pemfigoid
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Kramp i benen			
Njurar och urinvägar		Ökad koncentration av serumkreatinin	Akut njurinsufficiens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti, ömma bröst, menstruationsrubbningar, impotens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sömnighet				
Undersökningar		Ökad			

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		reninkoncentration			

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Akut överdosering av spironolakton kan orsaka trötthet, förvirring, kräkningar, ataxi, yrsel, hudutslag och diarré. Kronisk överdosering kan leda till hyperkalemi och hyponatremi. En enkeldos på 625 mg har orsakat lindrig intoxikation efter magtömning. Akutvård av överdosering är administrering av aktivt kol, upprepade gånger om det behövs. Om överdosering har inträffat för bara en kort tid sedan och den intagna spironolaktonkvantiteten är betydande, kan magtömning genom ventrikelsköljning övervägas. Behandling av överdos är huvudsakligen symtomatisk; övervakning av hjärtats funktion, elektrolytbalansen och njurfunktionen indikeras. Det finns ingen känd antidot mot spironolakton.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, aldosteronantagonister, ATC-kod: C03DA01

Spironolakton är en kompetitiv aldosteronreceptorblockare: det binder kompetitivt till receptorer i njurtubuli och förhindrar syntesen av protein kritiska för jontransport av  $K^+$  och  $Na^+$ .

Spironolakton har en urindrivande och kaliumsparande effekt; det ökar natrium- och vattenutsöndring medan den behåller kalium och magnesium. Spironolakton hämmar även adrenokortikal biosyntes av aldosteron hos patienter med primär hyperaldosteronism. Effekten av spironolakton beror på aldosteron: ju högre aldosteron i kroppen, desto effektivare svar på spironolakton.

Effekterna av spironolakton baseras på både modersubstans och aktiva metaboliter, såsom kanrenon. När utsöndringen av aldosteron är ökad, t.ex. på grund av levercirros eller användning av diuretika, ökar spironolakton utsöndringen av natrium och vatten samtidigt som den minskar utsöndringen av kalium. Då utsöndringen av aldosteron är normal, är den diuretiska och kaliumsparande effekten av aldosteron svag. Koncentrationen av blodsocker, kolesterol och triglycerider förblir oförändrad. Spironolakton har även en antiandrogen effekt: det hämmar androgen något från att binda till sina receptorer och det hämmar  $17\text{-}\alpha\text{-hydroxylas}$ , kritisk för androgensyntes.

Kronisk hjärtsvikt: The Randomized Aldactone Evaluation Studie (RALES) var en multinationell, dubbelblind studie på 1 663 patienter med en ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ , en historia av New York Heart Association (NYHA) klass IV inom 6 månader, och klass III-IV hjärtsvikt vid tiden för randomisering. Alla patienter tog loopdiuretika och, om möjligt, en ACE-inhibitor.

Patienter med en baslinje på  $> 220$  mikromol/L serumkreatinin eller en nylig ökning med  $25\%$  eller med en baslinje på  $> 5,0$  mmol/L serumkalium uteslöts. Patienterna randomiserades 1:1 till

spironolakton 25 mg peroralt dagligen eller matchande placebo. Patienter som tolererade 25 mg en gång om dagen fick sin dos ökad till 50 mg en gång om dagen som kliniskt indicerat. Patienter som inte tolererade 25 mg en gång om dagen fick sin dos reducerad till 25 mg varannan dag. Det primära effektmåttet för RALES var tid till dödlighet, oberoende av orsak. RALES avslutades tidigt, efter en genomsnittlig uppföljning på 24 månader, på grund av signifikant nedsatt dödlighet som upptäckts i en planerad interimanalys.

Spironolakton minskade risken för dödsfall med 30 % jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ; 95 % konfidensintervall 18 % till 40 %). Spironolakton minskade risken för hjärtdöd, främst plötslig död och dödsfall från progressiv hjärtsvikt med 31 % jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ; 95 % konfidensintervall 18 % till 42 %).

Spironolakton minskade även risken för sjukhusinläggning för kardiella orsaker (definierat som försämrad hjärtsvikt, kärlkramp, ventrikulära arytmier eller hjärtinfarkt) med 30 % ( $p < 0,001$ ; 95 % konfidensintervall 18 % till 41 %). I slutet av studien, förbättrades NYHA klassen hos 41 % av patienterna i spironolaktongruppen och försämrades hos 38 % jämfört med placebogruppen där det var förbättring hos 33 % och försämring hos 48 % ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Spironolakton absorberas väl (70-80 %) från magtarmkanalen. Dess biotillgänglighet är högre efter intag av föda än på fastande mage och varierar från 25-70 %. Den maximala koncentrationen uppnås i genomsnitt 1-2 timmar efter administrering; distributionsvolymen är 14,4 L/kg; proteinbindningsgraden är över 90 % och clearance 100 ml/kg/min. Halveringstiden för eliminering av spironolakton är 1,3-2 timmar.

Spironolakton har en omfattande förstapassagemetabolism. Spironolakton metaboliseras till kanrenon,  $7\alpha$ -tiometylspironolakton och andra delvis aktiva metaboliter. Halveringstiden för dessa metaboliter är ca 15 timmar, vilket förlänger durationen av läkemedlets effekt avsevärt. Spironolakton utsöndras huvudsakligen i urin och i viss utsträckning i faeces med gallan, huvudsakligen som metaboliter.

Den fulla diuretiska effekten av spironolakton uppnås oftast inom 2-3 dagar efter behandlingens början. Diures varar ytterligare 2-3 dagar efter behandlingen avslutats. Hos äldre kan spironolaktonclearance minska och halveringstiden öka.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Spironolakton eller dess metaboliter kan passera placentabariären. Administrering av spironolakton till honråttor under dräktighet resulterade i feminisering av manlig avkomma.

I en reproduktionsstudie på tre kullar där honråttor fick dietära doser på 15 och 50 mg spironolakton/kg/dag, sågs inga effekter på parning eller fertilitet, men det fanns en lätt ökning av incidensen av dödfödda ungar vid 50 mg/kg/dag. När det injicerades i honråttor (100 mg/kg/dag i 7 dagar i.p.), fann man att spironolakton ökade längden av brunstcykeln genom att förlänga diestrus under behandlingen och inducerade konstant diestrus under en två veckors observationsperiod efter behandlingen. Dessa effekter var associerade med retarderad follikelutveckling och en minskning av cirkulerande östrogennivåer, vilket skulle kunna förväntas försämra parning, fertilitet och fruktsamhet. Spironolakton (100 mg/kg/dag), administrerad i.p. till honmöss under en 2 veckors sammanboende period med obehandlade hanar, minskade antalet parade möss som befruktades (effekten har visat sig vara orsakad av hämning av ägglossningen) och minskade antalet planterade embryon hos de som blev gravida (effekten har visat sig bero på hämning av implantationen). 200 mg/kg/dag ökade även latenstid till parning.

Testresultaten för genotoxicitet och mutagenicitet har varit något motsägesfulla. I närvaro av metabolaktivering, har spironolakton rapporterats negativt i mutagenicitetstest på vissa däggdjur *in vitro* och ofullständigt (men något positivt) för mutagenicitetstest på andra däggdjur *in vitro*. I närvaro av metabolaktivering, har kaliumkanrenoat rapporterats att testa positivt för mutagenicitetstest på



däggdjur *in vitro*, ofullständigt i andra och negativt i ytterligare andra.

Spironolakton har visat sig ge tumörer hos råttor då det ges i höga doser under lång tid. Betydelsen av dessa fynd med avseende på klinisk användning är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon  
Polysorbat 80  
Pepparmyntolja  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE plastburk och förslutning.  
25 mg: 30, 50, 100 och 250 tabletter.  
50 mg och 100 mg: 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 4.11.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 4.11.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.7.2020