

# 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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 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.

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

Vuorokausiannos voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna. Tabletit otetaan

aterioiden yhteydessä (niiden imeytyminen paranee). Hoidon aikana on seurattava seerumin elektrolyyttejä ja kreatiini-konsentraatioita (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 varoitukset: ”Hyperkalemia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla”, saadaksesi ohjeet seerumin kalium- ja kreatiiniarvojen seurantaan 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:*

- edeema lapsilla: aloitusannos on 1–3 mg spironolaktonia painokiloa kohti vuorokaudessa, jaettuna useampaan annokseen. Annos on sovittava vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 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.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Spironolaktoni on vasta-aiheinen aikuisille ja lapsille seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys spironolaktonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hyperkalemia
- hyponatremia
- addisonin kriisi

- akuutti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta, kreatiinipuhdistuma alle 30 ml/min
- anuria
- porfyria.

Spirolaktoni on vasta-aiheinen lapsille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Spirolactone 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.

Spirolaktoni 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).

#### Pediatriset potilaat

Hyperkalemian riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava kaliumia säästävien diureettien käytössä hypertensiivisille pediatrisille potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (spironolaktoni on vasta-aiheinen pediatrisille potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

#### Apuaineet

Spirolactone Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

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

Spirolaktoni vaikuttaa synergistisesti muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Samanaikaisen kaliumlisän (kaliumia sisältävät kivennäisvalmisteet, paljon kaliumia sisältävä ruokavalio 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).

Spirolaktonin 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 spiro-laktonin metaboliittien eliminaatiota, heikentää spiro-laktonin diureettista vaikutusta sekä altistaa hyperkalemialle yhteiskäytössä.

Varfariinin teho voi heiketä spiro-laktonihoidon aikana.

Digoksiinin puhdistuma pienenee ja puoliintumisaika pitenee spiro-laktonihoidon aikana. Koska spiro-laktoni voi myös yllättävästi vääristää seerumin digoksiinin pitoisuusmääriä, on digoksiinin ja spiro-laktonin yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta.

Litiumin eliminaatio voi muuttua spiro-laktonin käytön aikana ja pitoisuusmääriä suositellaan.

Takrolimuusi voi aiheuttaa hyperkalemiaa, jota spiro-laktoni voi pahentaa. Seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti yhteiskäytössä.

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

Spirolaktonin metaboliitit fluoresoivat, joten eräät fluorometriset määritykset (esim. kortisolimääritykset) voivat antaa virheellisiä arvoja.

Spirolaktoni on estänyt mitotaanin antineoplastista vaikutusta.

Spirolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja voi eturauhassyöpään abirateronihoitoa saaneilla potilailla suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuutta. Käyttöä yhdessä abirateronin kanssa ei suositella.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa kliinistä tietoa spiro-laktonin vaikutuksesta ferti-liteettiin. Eläinkokeissa on havaittu

alentunutta fertiiliteettiä naarasrotilla (ks. kohta 5.3), mutta urosrottien fertiiliteettiin ei ole olemassa eläinkoetietoa.

#### Raskaus

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

#### Imetys

Spirolaktonin aktiivinen metaboliitti kanrenoni erittyy äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina.

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Erityisesti hoidon alussa ja annoksen muuttamisen jälkeen voi ilmetä huimausta tai väsytyttä, 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. Kreatiinipitoisuuden 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 esiintyvyyden 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)		

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
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	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkojen krampit			
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen	Akuutti munuaisen vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat	Gynekomastia, rintarauhasten arkuus, kuukautiskierron häiriöt, impotenssi				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uneliaisuus				
Tutkimukset		Reniinipitoisuuden kohoaminen			

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 väsymystä, 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, elektrolyytitasapainon 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 triglyseridin 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 estäjää.

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 sietä 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 sairaalahoitoon 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 ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatriset potilaat

Lapsille tehdyistä kliinisistä spironolaktonitutkimuksista ei ole saatu riittävästi merkittävää tietoa. Tähän on useita syitä: pediatriisilla 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 annostussuosituksukset perustuvat kliiniseen kokemukseen ja tieteellisessä kirjallisuudessa dokumentoituihin tapaustutkimuksiin.

## **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.

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kolmella poikueella tehdyssä lisääntymistutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat 15mg ja 50 mg



spironolaktonia/kg/vrk, ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai fertilitettiin. 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, fertilitettiin 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 pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **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**

23.1.2023

## 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.

#### Hjälpämne med känd effekt:

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 hjälpämnena, 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.

Barn ska endast behandlas under översyn av pediatriker. Endast begränsade data finns tillgängliga avseende barn (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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.

#### *Pediatrisk population:*

- ödem hos barn: Den initiala dagliga dosen är 1–3 mg/kg kroppsvikt som ges i uppdelade doser. Dosen ska anpassas med avseende på kliniskt svar och tolerans (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn ska endast behandlas under översyn av pediatriker. Endast begränsade data finns tillgängliga avseende barn (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *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.

#### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Spironolakton är kontraindicerat hos vuxna och barn med följande tillstånd:

- 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.

Spironolakton är kontraindicerat hos pediatrika patienter med måttlig till svår nedsättning av njurfunktionen.

#### 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 iakttas 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).

##### Pediatrik population

Kaliumsparande diuretika ska användas med försiktighet hos hypertensiva pediatrika patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion, på grund av risken för hyperkalemi (spironolakton är kontraindicerat hos pediatrika patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning, se avsnitt 4.3).

##### Hjälpämnen

Spironolactone Orion-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: 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 nog.

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.

Digoxin-clearance 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 fluorimetriska bestämningar (t.ex. kortisol bestämningar) kan resultera i felaktiga värden.

Spironolakton antagoniserar den antineoplastiska effekten av mitotan.

Spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA) hos patienter med prostatacancer som behandlas med abirateron. Användning tillsammans med abirateron rekommenderas inte.

## **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 allvarlig 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 (inkl. cystor och polyper)				Benigna bröst-tumörer	
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni (även agranulocytos)		
Metabolism och nutrition		Rubbningar i elektrolytbalansen, såsom hyperkalemi och hyponatremi	Uttorkning		
Psykiatriska sjukdomar		Förvirring	Apati, förändringar i libido		
Centrala och perifera	Huvudvärk	Parestesi	Yrsel		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
nervsystemet					
Magtarmkanalen	Besvär i magtarmkanalen, illamående, diarré, kräkningar				
Lever och gallvägar				Leverdysfunktion	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Torr hud	Hudutslag, klåda, urtikaria		Alopeci, hypertrikos	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens–Johnsons syndrom, läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), pemfigoid
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Kramp i benen			
Njur- och urinvägs-sjukdomar		Ökad koncentration av serumkreatinin	Akut njurinsufficiens		
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Gynekomasti, ömma bröst, menstruationsrubbningar, impotens				
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Sömnighet				
Utredningar		Ökad reninkoncentration			

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet 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 enkel dos 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  $17\text{-}\alpha$ -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 % ( $p < 0,001$ ).

### Pediatrik population

Väsentlig information saknas från kliniska prövningar där spironolakton använts hos barn. Det finns flera anledningar till detta: att få kliniska studier genomförs på den pediatrika populationen, samtidig användning av spironolakton och andra preparat, att få patienter har utvärderats i de separata studierna och att olika indikationer har studerats. Doseringsanvisningarna för barn bygger på erfarenheter från kliniska studier och fallrapporter från den vetenskapliga litteraturen.

## **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.

### Pediatrik population

Ingen farmakokinetisk information finns tillgänglig med avseende på användning hos pediatrika patienter. Doseringsanvisningarna för barn bygger på erfarenheter från kliniska studier och fallrapporter från den vetenskapliga litteraturen.

## **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 försämma 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 metabol aktivering, 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 metabol aktivering, 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**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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**

23.1.2023