

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spironolactone Accord 25 mg filmdragerade tabletter
Spironolactone Accord 50 mg filmdragerade tabletter
Spironolactone Accord 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Spironolactone Accord 25 mg, filmdragerade tabletter innehåller 25 mg spironolakton

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos

En tablett innehåller 75 mg laktosmonohydrat.

Spironolactone Accord 50 mg, filmdragerade tabletter innehåller 50 mg spironolakton

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos

En tablett innehåller 150 mg laktosmonohydrat.

Spironolactone Accord 100 mg, filmdragerade tabletter innehåller 100 mg spironolakton

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos

En tablett innehåller 300 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Spironolactone Accord 25 mg, filmdragerade tabletter är vita till blekt vita, runda, bikonvexa tabletter präglade med "AD" på ena sidan och släta på andra sidan.

Tabletten à 25 mg har en diameter som är cirka 8,1 mm.

Spironolactone Accord 50 mg, filmdragerade tabletter är vita till blekt vita, runda, bikonvexa tabletter präglade med "AE" på ena sidan och släta på andra sidan.

Tabletten à 50 mg har en diameter som är cirka 10,1 mm.

Spironolactone Accord 100 mg, filmdragerade tabletter är vita till blekt vita, runda, bikonvexa tabletter präglade med "AF" på ena sidan och släta på andra sidan.

Tabletten à 100 mg har en diameter som är cirka 11,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Ödem i samband med kronisk hjärtsvikt
- Måttlig till svår hjärtsvikt, (NYHA III-IV)
- Som tillägg vid behandling av ihållande hypertoni

- Nefrotiskt syndrom
- Levercirros med ascites
- Diagnos och behandling av primär hyperaldosteronism (Conn's syndrom)

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen ska fastställas individuellt beroende på tillståndet och graden av diures som krävs. Dosering upp till 100 mg dagligen kan administreras som en engångsdos eller i delade doser.

Ödem i samband med kronisk hjärtsvikt

En initial dos på 100 mg spironolakton rekommenderas för behandling av ödem. Dosen administreras antingen som en engångsdos eller delade doser, och kan variera från 25 till 200 mg dagligen. Underhållsdosen ska fastställas individuellt.

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III-IV)

Behandling tillsammans med standardbehandling inleds med spironolakton på 25 mg en gång dagligen om serumkalium är $\leq 5,0$ mmol/l och serumkreatinin $\leq 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l). Patienter som tolererar 25 mg en gång dagligen kan få dosen ökad till 50 mg en gång dagligen vid behov. Patienter som inte tolererar 25 mg en gång dagligen kan få dosen minskad till 25 mg varannan dag. Se avsnitt 4.4 för råd om kontroll av serumkalium och serumkreatinin.

Resistent hypertoni

Startdosen är 25 mg spironolakton dagligen som en engångsdos. Den lägsta effektiva dosen ska fastställas och mycket långsamt titreras till en dos på 100 mg dagligen eller mer.

Nefrotiskt syndrom

Vanlig dos är 100-200 mg/dag. Spironolakton har inte visat sig vara antiinflammatoriskt eller påverka den grundläggande patologiska processen. Användning rekommenderas bara om glukokortikoider i sig inte är tillräckligt effektiva.

Levercirros med ascites och ödem

Startdosen är 100-200 mg per dag, t.ex. baserat på Na⁺/K⁺-kvoten. Om svaret på 200 mg spironolakton inom de första två veckorna är otillräckligt, ska furosemid läggas till och vid behov ska spironolaktondosen ökas stegvis upp till 400 mg per dag. Underhållsdosen ska fastställas individuellt.

Diagnos och behandling av primär aldosteronism

Vid misstanke om hyperaldosteronism ska spironolakton ges som en dos på 100-150 mg, eller upp till 400 mg dagligen. Vid snabb uppkomst av en kraftig diuretisk och antihypertensiv effekt är det en tydlig indikation på förhöjd aldosteronproduktion. I detta fall ska 100-150 mg spironolakton administreras dagligen i 3-5 veckor före operation. Om operation inte är ett alternativ är den här dosen ofta tillräcklig för att bibehålla blodtryck och kaliumkoncentration på normala nivåer. I undantagsfall krävs högre doser, men lägsta möjliga dos ska fastställas.

Pediatrik population

Initial daglig dosering är 1-3 mg spironolakton per kg kroppsvikt, administrerat i delade doser. Dosen ska justeras baserat på svar och tolerans (se avsnitt 4.3 och 4.4). Tabletten kan smulas eller krossas och därefter lösas upp i vatten för att underlätta intaget.

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

Äldre

Behandling bör påbörjas med lägsta möjliga dos, som därefter titreras till högre dos tills optimal effekt nås. Försiktighet krävs, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Tabletterna bör tas i samband med måltid. Dagliga doser som överstiger 100 mg bör ges som flera delade doser.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår njursvikt (eGFR <30 ml per minut per 1,73 m²), akut eller progressiv njursjukdom (oavsett om den åtföljs av anuri eller inte)
- Hyponatremi
- Addisons sjukdom
- Hyperkalemi (serumkaliumnivå > 5,0 mmol/l) vid insättning
- Samtidig användning av kaliumsparande diuretika (inklusive eplerenon) eller kaliumtillägg, eller vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzymhämmare) och angiotensin-II-receptorblockerare (ARB)

Spironolakton är kontraindicerat till barn med måttlig till svårt nedsatt njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av vätske- och elektrolyttillstånd

Behandling med spironolakton kan leda till hyperkalemi, hyponatremi och eventuell övergående ökning av urea i blod (BUN). Patienter som behandlas med spironolakton kräver regelbunden övervakning med kontroll av vätske- och elektrolyttillstånd, särskilt hos äldre och/eller patienter med befintlig nedsatt njur- eller leverfunktion.

Risken för hyperkalemi ökar när njurfunktionen försämras. Administrering av spironolakton är kontraindicerat hos patienter med hyperkalemi och hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Under behandling med spironolakton kan svår hyperkalemi uppstå, som kan resultera i hjärtstillestånd (ibland dödligt) hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som får samtidig behandling med kaliumtillägg.

Hyperkalemi kan åtföljas av parestesi, svaghet, lätt förlamning eller muskelspasmer och är svårt att urskilja kliniskt från hypokalemi. EKG-förändringar kan vara det första tecknet på en rubbad kaliumbalans, även om hyperkalemi inte alltid åtföljs av ett onormalt EKG.

Samtidig användning av spironolakton och andra kaliumsparande diuretika (som triamteren och amilorid), ACE-hämmare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, angiotensin II-antagonister, aldosteronblockerare, heparin, lågmolekylärt heparin eller andra läkemedel eller tillstånd som är kända för att orsaka hyperkalemi, kaliumtillskott, en kaliumrik kost eller saltersättningar som innehåller kalium, kan leda till svår hyperkalemi. Se avsnitt 4.3 för kontraindikationer.

Vid samtidig administrering av detta läkemedel med hjärtglykosider eller blodtryckssänkande medel kan det vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Hyponatremi kan uppkomma i kombination med andra diuretika.

Läkemedlet ska endast användas med särskilt försiktighet hos äldre patienter eller patienter med

potentiell obstruktion i urinvägarna, nedsatt njurfunktion eller andra tillstånd som kan leda till störningar i elektrolytbalansen.

Reversibel hyperkloremisk metabol acidosis, vanligtvis i samband med hyperkalemi, har rapporterats uppkomma hos vissa patienter med dekompenenserad levercirros, även när njurfunktionen är normal.

Gravt nedsatt leverfunktion

Försiktighet krävs hos patienter med leversjukdomar på grund av risken för leverkoma.

Hyperkalemi hos patienter med svår hjärtsvikt

Hyperkalemi kan vara dödlig. Det är viktigt att övervaka och hantera serumkalium hos patienter med svår hjärtsvikt som får spironolakton. Rekommenderad övervakning av kalium och kreatinin är 1 vecka efter insättning eller ökning av spironolaktondosen, varje månad under de första 3 månaderna, därefter varje kvartal under ett år och därefter var 6:e månad. Behandlingen ska sättas ut eller avbrytas vid serumkalium > 5 mEq/l eller med serumkreatinin > 4 mg/dl (se avsnitt 4.2).

Karcinogenicitet

Djurstudier har visat att spironolakton kan orsaka tumörer vid höga doser och långvarig användning. Betydelsen av dessa data vid klinisk användning är inte fastställd. Nyttan av behandlingen ska dock vägas mot de eventuella långsiktiga skadliga effekterna innan långvarig behandling med spironolakton påbörjas hos unga patienter.

Hjälpämnen

Läkemedlet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrisk population

Kaliumsparande diuretika ska användas med försiktighet till hypertensiva pediatrika patienter med lätt nedsatt njurfunktion på grund av risken för hyperkalemi. (Spironolakton är kontraindicerat till barn med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som påverkar spironolakton

Kombinationer som orsakar hyperkalemi

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika (inklusive eplerenon) eller kaliumtillskott eller dubbel RAAS-blockad i kombination med en ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzymhämmare) och en angiotensinreceptorblockerare (ARB) är kontraindicerad på grund av risken för hyperkalemi (se avsnitt 4.3).

Användning av ACE-hämmare i kombination med spironolakton kan åtföljas av hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Samtidig användning kräver noggrann dosering och övervakning av elektrolytbalansen.

Samtidig administrering av spironolakton och ciklosporin rekommenderas inte eftersom båda ökar serumkaliumnivåerna och kan leda till eventuella livshotande interaktioner.

Dessutom kan samtidig användning av trimetoprim/sulfametoxazol med spironolakton orsaka kliniskt relevant hyperkalemi.

Heparin, lågmolekylärt heparin

Samtidig användning av spironolakton med heparin eller lågmolekylärt heparin kan leda till svår

hyperkalemi. Ökad diures har observerats under samtidig användning av spironolakton och heparin.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Acetylsalicylsyra, mefenamsyra och indometacin kan försvaga den diuretiska effekten hos spironolakton på grund av hämning av intrarenal syntes av prostaglandiner. Hyperkalemi har noterats under användning av indometacin i kombination med kaliumsparande diuretika.

Interaktioner som påverkar andra läkemedel

Spironolakton kan minska plasmanivåerna av mitotan hos patienter med adrenokortikalt karcinom som behandlas med mitotan. Spironolakton ska inte användas samtidigt som mitotan.

Antikoagulantia

Spironolakton minskar effekten av antikoagulantia.

Antihypertensiva medel

Spironolakton kan förstärka effekten av antihypertensiva medel. Doseringen av dessa läkemedel, framför allt ganglionblockerande läkemedel, kan ofta halveras vid tillägg av spironolakton till behandlingen. Vid samtidig administrering med hjärtglykosider kan det vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Litium

Diuretika minskar njurclearance av litium och innebär en ökad risk för litiumtoxicitet. Samtidig användning med litiumsalter ska undvikas.

Karbenoxolon

Eftersom karbenoxolon kan orsaka natriumretention och således minska effekten av spironolakton ska samtidig användning undvikas.

Digoxin

Spironolakton har visat sig öka halveringstiden för digoxin. Detta kan leda till förhöjda digoxinnivåer i serum och efterföljande digitalistoxicitet. Hos patienter som får digoxin och spironolakton ska digoxinsvaret övervakas på andra sätt än med digoxinkoncentrationer i serum, om inte det inte är bevisat att den digoxinanalys som används inte påverkas av spironolaktonbehandlingen. Om det visar sig vara nödvändigt att justera digoxindosen ska patienterna övervakas noggrant för tecken på ökad eller minskad digoxineffekt.

Alkohol, barbiturater eller narkotika

Förstärkning av ortostatisk hypertension kan uppstå.

Kolestyramin

Hyperkloremisk metabol acidosis, som ofta förknippas med hyperkalemi, har rapporterats hos patienter som får spironolakton samtidigt med kolestyramin.

Kortikosteroider, ACTH

Ökad elektrolytbrist, framför allt hypokalemi, kan uppstå.

Andra typer av interaktioner

Ammoniumklorid

Hyperkloremisk metabol acidosis, som ofta förknippas med hyperkalemi, har rapporterats hos patienter som får spironolakton samtidigt med ammoniumklorid (t.ex. i lakrits).

Kortisonnivåer i plasma

Spironolakton påverkar Mattinglys fluorimetriska metod för bestämning av kortisonnivåer i plasma.

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.

Noradrenalin

Spironolakton minskar vaskulär reaktion på noradrenalin. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som får regional anestesi eller narkos medan de får behandling med spironolakton.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns mycket begränsad mängd data avseende användningen av spironolakton hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter som associeras med den antiandrogena effekten av spironolakton (se avsnitt 5.3). Spironolakton bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med spironolakton.

Diuretika kan leda till nedsatt perfusion av placenta och således till nedsatt intrauterin tillväxt och rekommenderas därför inte som standardbehandling för hypertoni och ödem under graviditet.

Amning

Kanrenon, huvudmetaboliten och den aktiva metaboliten av spironolakton, förekommer i små mängder i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av spironolakton på nyfödda/spädbarn. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med spironolakton med hänsyn till nytta med amning för barnet och nytta med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Spironolakton kan orsaka impotens och oregelbunden menstruation (se avsnitt 4.8). Data från djurstudier tyder på att spironolakton kan påverka fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data finns tillgängliga om förmågan att framföra fordon. Biverkningar som yrsel, förvirring och huvudvärk kan uppstå. Den eventuella uppkomsten av dessa biverkningar bör beaktas vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8. Biverkningar

Biverkningarna är beroende av dos och behandlingstid.

De vanligaste biverkningar är hyperkalemi (9 %), sjukdomar i reproduktionsorgan och bröstkörtel, inklusive gynekomasti som rapporterats hos 13 % av patienterna (vid en dos som understiger 100 mg). Gynekomasti tycks ha samband med både dosnivå och behandlingstid och är vanligtvis reversibel när behandlingen upphör. Andra vanliga biverkningar inkluderar huvudvärk, matsmältningsbesvär, diarré, trötthet och sömnhet.

Biverkningarna nedan är klassificerade enligt följande frekvenser: 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).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Mindre vanliga: benign brösttumör (män)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni, eosinofili, leukopeni (inklusive agranulocytos), anemi, purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hyperkalemi

Mindre vanliga: elektrolytobalans

Psykiatriska störningar

Vanliga: förvirringstillstånd

Ingen känd frekvens: libidostörning

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel

Ingen känd frekvens: huvudvärk, ataxi, letargi, dåsighet

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Ingen känd frekvens: gastrointestinal sjukdom

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: avvikande leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: klåda, hudutslag

Mindre vanliga: urtikaria

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), alopeci, hypertrikos, pemfigoid

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelspasmer

Njurar och urinvägar

Vanliga: förhöjda serumkreatininnivåer, akut njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: gynekomasti*, bröstsmärta**

* Gynekomasti kan utvecklas i samband med användning av spironolakton. Utvecklingen tycks vara relaterad till både dosnivå och behandlingstid och är normalt reversibel när spironolakton sätts ut. I sällsynta fall kan viss bröstförstoring kvarstå.

** I kliniska studier rapporterades bröstsmärta som vanligare hos män än hos kvinnor.

Mindre vanliga: menstruationsrubbing

Ingen känd frekvens: impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: sjukdomskänsla

Ingen känd frekvens: läkemedelsutlöst feber

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via adress nedan:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdoserings kan visa sig i form av illamående och kräkningar, och (mer sällsynt) som sömnhet, mental förvirring, yrsel, makulopapulösa eller erytematösa utslag eller diarré. Uttorkning kan uppkomma. Dessutom kan infertilitet uppstå vid mycket höga doser (450 mg/dag). Hyponatremi eller hyperkalemi kan uppstå, men dessa effekter har sannolikt inget samband med akut överdosering. Symtom på hyperkalemi kan visa sig som parestesi, svaghet, slapp förlamning eller muskelspasmer och kan vara svåra att skilja kliniskt från hypokalemi. EKG-förändringar är de tidigaste specifika tecknen på kaliumrubbningar. Ingen specifik antidot har identifierats. Förbättring kan förväntas efter att läkemedlet satts ut.

Om störningar av elektrolytbalans och uttorkning uppstår är behandlingen symtomatisk och stödjande och vätske- och elektrolytersättning kan vara indicerad. Minska kaliumintaget vid hyperkalemi och administrera kaliumutsöndrande diuretika, glukos intravenöst med insulin regelbundet eller orala jonbytarresiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kardiovaskulärt system, diuretika, kaliumsparande diuretika, aldosteronantagonist.

ATC-kod: C03DA01

Verkningsmekanism

Som kompetitiv aldosteronantagonist ökar spironolakton natriumutsöndringen och minskar kaliumförlusten i njurens distala tubuli. Det har en gradvis och långvarig verkan, och maximal respons uppnås vanligtvis efter 2–3 dagars behandling. Kombinationen av spironolakton och ett konventionellt, mer proximalt verkande diuretikum förstärker vanligen diuresen utan alltför stor kaliumförlust

Svår hjärtsvikt: RALES

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) var en multinationell, dubbelblind studie på 1 663 patienter med en ejektionsfraktion på $\leq 35\%$, en anamnes på hjärtsvikt av klass IV enligt New York Heart Association (NYHA) inom 6 månader, och hjärtsvikt av klass III-IV vid tidpunkten för randomisering. Alla patienter tog loopdiuretika, 97 % tog en ACE-hämmare och 78 % stod på digoxin (vid den tidpunkten då studien genomfördes användes inte betablockerare i någon större omfattning för att behandla hjärtsvikt och bara 15 % behandlades med en betablockerare). Patienter med serumkreatinin vid baseline på $> 2,5$ mg/dl eller en nylig ökning på 25 % eller med serumkalium vid baseline på $> 5,0$ mEq/l exkluderades. Patienterna randomiserades 1:1 till spironolakton 25 mg oralt en gång dagligen eller matchande placebo. Patienter som tolererade 25 mg en gång dagligen fick dosen ökad till 50 mg en gång dagligen enligt klinisk indikation. Patienter som inte tolererade 25 g en gång dagligen fick dosen minskad till 25 mg varannan dag. Primärt resultatmått för RALES var tiden till dödsfall oavsett orsak. RALES avslutades i förtid, efter en genomsnittlig uppföljning på 24 månader, eftersom en signifikant mortalitetsfördel upptäcktes vid en planerad interimanalys. Spironolakton minskade risken för dödsfall jämfört med placebo (mortalitet spironolakton 284/841 (35 %); placebo 386/822 (46 %); riskreduktion 30 % ; 95 % konfidensintervall 18 % till 40 %; $p < 0,001$). Spironolakton minskade också signifikant risken för hjärtdöd, primärt plötslig hjärtdöd och dödsfall till följd av progressiv hjärtsvikt med 31 % jämfört med placebo ($p < 0,001$, 95 % konfidensintervall 18-42 %).

Spironolakton minskade också risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtbesvär (definierat som försämrad hjärtsvikt, angina, ventrikulära arytmier eller hjärtinfarkt) med 30 % ($p < 0,001$, 95 % konfidensintervall 18-41 %). I spironolaktongruppen förbättrades NYHA-klassen i slutet av studien hos 41 % av patienterna och försämrades hos 38 % jämfört med en förbättring hos 33 % och en försämring hos 48 % av patienterna i placebogruppen ($p < 0,001$).

Pediatrisk population

Det saknas betydande information från kliniska studier med spironolakton på barn. Detta beror på flera

faktorer: de få studier som har utförts på den pediatrika populationen, användningen av spironolakton i kombination med andra preparat, det få antal patienter som utvärderats i varje studie och de olika indikationer som studerats. Doseringsrekommendationerna för barn är baserade på klinisk erfarenhet och fallstudier dokumenterad i vetenskaplig litteratur.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cirka 70 % av spironolakton absorberas efter oral administrering. Biotillgängligheten för spironolakton kan öka om det tas med mat. Den kliniska relevansen av den här effekten dock är ännu inte helt klarlagd. Efter administrering av 100 mg spironolakton dagligen i 15 dagar till icke-fastande friska frivilliga är tid till maximal plasmakoncentration (t_{max}), maximal plasmakoncentration (C_{max}), och elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) för spironolakton 2,6 timmar, 80 ng/ml respektive 1,4 timmar. För metaboliterna 7-alfa-(tiometyl)-spironolakton och kanrenon var t_{max} 3,2 timmar respektive 4,3 timmar, C_{max} 391 ng/ml respektive 181 ng/ml och $t_{1/2}$ 13,8 timmar respektive 16,5 timmar.

Distribution

Både spironolakton och kanrenon är till över 90 % bundna till plasmaproteiner.

Metabolism

Spironolakton metaboliseras i hög grad till aktiva metaboliter, inklusive tiometyl-spironolakton och kanrenon.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för spironolakton är cirka 1,5 timme, för 7-alfa-tiometyl-spironolakton cirka 9-12 timmar och för kanrenon 10-35 timmar. Eliminering av metaboliter sker primärt i urinen och sekundärt via biliär utsöndring i feces. I njurarna når en enkeldos spironolakton maximal effekt efter 7 timmar och effekt kvarstår i minst 24 timmar.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga avseende användning till pediatrik population.

Doseringsrekommendationerna för barn är baserade på klinisk erfarenhet och fallstudier dokumenterad i den vetenskapliga litteraturen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Spironolakton har visat sig vara tumörframkallande hos råttor vid administrering av höga doser under en lång period. Signifikansen av dessa fynd med avseende på klinisk användning är inte känd.

Icke-kliniska data visar inga tecken på teratogenicitet, men embryofetal toxicitet har setts hos kaniner och en antiandrogen effekt på avkommor till råttor har gett upphov till oro om eventuella biverkningar på utveckling av könsorgan hos hanar. Endokrina störande effekter har också observerats hos hongnagare vid kliniskt relevanta exponeringar. Hos vuxna råttor visade sig spironolakton öka längden på östruscykeln och hos honungar som exponerades sent under dräktighet observerades endokrin dysfunktion som kvarstod till vuxen ålder. Hos möss hämmade spironolakton ägglossning och implantation och minskade därmed fertiliteten. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Povidon K25
Pepparmyntsolja
Renad talk
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)

Dragering:
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år

Burkar: 2 år
Hållbarhet efter första öppnandet: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/aluminiumblister och HDPE-burkar.

Förpackningsstorlekar:
Blister: 20, 28, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.
HDPE-burkar: 250, 500 och 1000 tabletter (endast avsedda för sjukhusbruk och dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 53264
50 mg: 53265

100 mg: 53266

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-02-25/2020-12-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-09