

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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 ≤ 5 mmol/L och serumkreatinin ≤ 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 av spironolakton 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 pediatrika patienter med hypertoni och 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 kaliumtillägg (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 iakttas 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 noga.

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

Graviditet

Det finns begränsad data från användningen av spironolakton hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter som associeras med den antiandrogena effekten av spironolakton (se avsnitt 5.3).

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

Spironolakton ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Amning

Kanrenon, huvudmetaboliten och den aktiva metaboliten av spironolakton, utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av spironolakton på nyfödda/spädbarn.

Spironolakton ska inte användas under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med spironolakton efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Administrering av spironolakton minskade fertiliteten hos honmöss (se avsnitt 5.3).

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 tumörer (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 tillstånd		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	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens–Johnsons syndrom, läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), pemfigoid
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Kramp i benen			

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar		Ökad koncentration av serumkreatinin	Akut njur-insufficiens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti, ömma bröst, menstruationsrubbningar, impotens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sömnighet				
Undersökningar och provtagningar		Ökad renin-koncentration			

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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- α -hydroxylas, kritisk för androgensyntes.

Kronisk hjärtsvikt: The Randomized Aldactone Evaluation Studie (RALES) var en multinationell, dubbelblind studie på 1 663 patienter med en ejektionsfraktion ≤ 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 % ($p < 0,001$).

Pediatrisk 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 α -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.

Pediatrisk 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 har visat sig vara tumörframkallande hos råttor vid administrering av höga doser under lång tid. Signifikansen av dessa fynd för klinisk användning är inte känd.

Icke-kliniska data visar inga tecken på teratogenicitet, men embryofetal toxicitet har setts hos kaniner och en antiandrogen effekt hos avkomma från råttor har väckt oro över möjliga negativa effekter på genital utveckling hos hanar. Spironolakton visade sig hos råttor öka längden på brunstcykeln och hos möss ge hämmad ägglossning och implantation, vilket minskar fertiliteten.

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

PVC/Al-blister
25 mg, 50 mg och 100 mg: 30 och 60 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
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 46490
50 mg: 46491
100 mg: 46492

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-02-23
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-11-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-20