

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Spironolakton Orifarm, 25 mg tabletter
Spironolakton Orifarm, 50 mg tabletter
Spironolakton Orifarm, 100 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 25 mg, 50 mg respektive 100 mg spironolakton.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 53 mg, 24 mg respektive 48 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Spironolakton Orifarm 25 mg är en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 8 mm. Den är präglad med AB 43 på ena sidan.

Spironolakton Orifarm 50 mg är en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 8 mm. Den är präglad med AB 72 på ena sidan.

Spironolakton Orifarm 100 mg är en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 11 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ascites vid levercirros. Övriga hepatiska ödem, kardiella och renala ödem, där annan ödemterapi är otillräcklig, särskilt vid misstanke om hyperaldosteronism.

Hypertoni där annan terapi är otillräcklig eller olämplig.

Primär aldosteronism där hinder mot operation föreligger.

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

Individuell dosering där lägsta effektiva dos bör eftersträvas. Vid dagsdoser under 100 mg rekommenderas Spironolakton Orifarm tabletter på 25 mg eller 50 mg.

Spironolakton Orifarm tabletter bör tas i samband med måltid.

För vuxna kan den dagliga dosen ges som en engångsdos eller uppdelad i två doser.

Ödem

Behandlingen inleds lämpligen med 100 mg dagligen, gärna i engångsdos företrädesvis i kombination med konventionellt diuretikum. Då Spironolakton Orifarm ges som enda diuretiskt verkande medel kan under kortare tid högre dos 200-400 mg dagligen vara indicerat.

Hypertoni

Behandlingen inleds lämpligen med 50 mg till 100 mg dagligen, gärna i engångsdos. Då tillfredsställande blodtryckssänkning erhållits reduceras dosen till lägsta möjliga underhållsdos.

Primär aldosteronism

Vid långtidsbehandling med spironolakton så bör lägsta effektiva dos bestämmas för den individuella patienten. Dagsdoser på upp till 400 mg kan här ibland vara indicerat.

Pediatriisk population

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).

4.3 Kontraindikationer

Spironolakton är kontraindicerat hos vuxna och barn med följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- akut njurinsufficiens, signifikant nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), anuri
- Addisons sjukdom
- hyperkalemi

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

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbundna serumkontroller av elektrolyter rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi, hyponatremi och övergående ureaförhöjning, speciellt hos äldre och/eller hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Hos patienter med dekompenenserad levercirros (även vid normal njurfunktion) har det rapporterats fall av reversibel hyperkloremisk metabolisk acidosis, vanligtvis i samband med hyperkalemi.

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).

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

Hyperkalemi hos patienter med svår hjärtsvikt

Hyperkalemi kan vara fatal. Det är av största vikt att monitorera serum-kaliumnivåer hos patienter med svår hjärtsvikt som behandlas med spironolakton. Undvik att använda andra kaliumsparande diuretika. Undvik att använda orala kaliumsupplement hos patienter med serumnivåer > 3,5 mmol/l. Vid start av spironolaktonbehandling eller vid dosökning så är det rekommenderat att monitorera kalium- och kreatininkoncentration efter en vecka, en gång i månaden de första 3 månaderna, en gång i kvartalet det första året och sedan var 6:e månad. Avsluta eller avbryt behandling vid serum-kaliumnivåer på > 5 mmol/l eller vid serum-kreatininnivåer på > 220 mikromol/l.

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

Spironolakton Orifarm innehåller mindre än 23 mg natrium per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt". Denna natriummängd gäller även dygnsdoser ≤350 mg. En dos på 400 mg Spironolakton Orifarm, i form av 8 x 50 mg tabletter eller 4 x 100 mg tabletter, innehåller 23,9 mg natrium, motsvarande 1,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antihypertensiva medel

Spironolakton har en synergistisk effekt med andra antihypertensiva läkemedel.

Noradrenalin

Spironolakton reducerar det vaskulära svaret på noradrenalin. Försiktighet bör iakttas vid anestesi av patienter som behandlas med spironolakton.

Kombinationer som orsakar hyperkalemi

Samtidig behandling med andra kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym), icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, angiotensin II-antagonister, aldosteronhämmare, heparin, lågmolekylärt heparin, andra läkemedel eller tillstånd kända för att orsaka hyperkalemi, kaliumsupplement, en kost rik på kalium eller saltersättningsmedel innehållande kalium kan leda till allvarlig hyperkalemi.

Utöver andra läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig användning av trimetoprim-sulfametoxazol med spironolakton orsaka kliniskt relevant hyperkalemi.

ACE-hämmare

I kombination med ACE-hämmare kan spironolakton framkalla en dosberoende hyperkalemi.

Takrolimus

Takrolimus kan orsaka hyperkalemi eller öka befintlig hyperkalemi vilket bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som ökar kaliumnivåerna i serum

Digoxin

Spironolakton ökar halveringstiden för digoxin. Spironolakton hämmar den tubulära sekretionen av digoxin, vars koncentration i plasma därför stiger vid oförändrad dosering. Kombination med digoxin kan kräva dosanpassning. Spironolakton interfererar med analys av plasmakoncentration av digoxin.

Ammoniumklorid och kolestyramin

Hyperkloremisk metabol acidosis har rapporterats hos patienter som fått spironolakton samtidigt med ammoniumklorid eller kolestyramin.

Karbenoxolon

Samtidig behandling med karbenoxolon kan ge minskad effekt av endera substansen.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel

Icke-steroida antiinflammatoriska medel, som acetylsalicylsyra, indometacin och mefenamsyra, kan minska den natriuretiska effekten av diuretika då den intrarenala syntesen av prostaglandiner hämmas och har visat sig minska den diuretiska effekten av spironolakton.

Kortisolnivåer i blod och urin

Spironolakton interfererar med fluorimetrisk bestämning av kortisol i blod och urin.

Abirateron

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.

Mitotan

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

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 graviditeten om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken

Amning

Kanrenon, huvudmetaboliten och den aktiva metaboliten av spironolakton, utsöndras i bröstmjölk. 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 av behandlingen 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

Somnolens och yrsel har rapporterats hos vissa patienter. Försiktighet bör beaktas när man kör bil eller handhar maskiner tills svar på behandling har bestämts.

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens; 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 ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	--	--	Godartad bröstknuta (man)	--
Blodet och lymfsystemet	--	--	--	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi	--	Elektrolytrubbningar, hyponatremi	--
Psykiska störningar	--	Förvirringstillstånd	--	Libidostörning
Centrala och perifera nervsystemet	--	Huvudvärk, yrsel, somnolens, fatigue	Parestesi	--
Magtarmkanalen	--	Diarré, illamående, kräkningar	--	Magtarmbesvär
Lever och gallvägar	--		Onormal leverfunktion	--

Hud och subkutan vävnad	--	Klåda, hudutslag	Urtikaria, erytem	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), alopeci, hypertrikos, pemfigus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	--	Muskelspasmer	--	--
Njurar och urinvägar	--	Akut njurskada	--	--
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	--	Erektildysfunktion, gynekomasti, smärta i bröstet (man)	Amenorré, postmenopausala blödningar, oregelbundna menstruationer, smärta i bröstet (kvinna)	--
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	--	Sjukdomskänsla	--	--
Undersökningar	--		Förhöjt kreatininvärde i blodet	--

Biverkningsfrekvensen kan relateras till dygnsdos och behandlingsduration. Vid doser ≤ 100 mg är biverkningsfrekvensen låg. Gynekomasti är den vanligast förekommande biverkningen. Vid doser ≤ 100 mg är frekvensen ca 13%.

Hyperkalemi har rapporterats vid nedsatt njurfunktion och extra kaliumtillägg hos svårt sjuka ineliggande patienter. Risken för hyperkalemi är låg vid behandling med doser ≤ 100 mg/dag hos patienter med normal njurfunktion under förutsättning att patienten undviker extra kaliumtillägg och samtidigt intag av andra kaliumsparande medel.

Hyponatremi som yttrar sig som torrhet i munnen, törst, trötthet och dåsighet kan förekomma vid kombinationsbehandling med andra diuretiskt verkande farmaka, då förstärkt diuretisk verkan erhålles. För undvikande av hyponatremi bör doserna av dessa minskas till under normaldosen.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan resultera i illamående, kräkning, dåsighet, förvirring, ataxi, makulopapulösa eller erytematösa utslag eller diarré. Elektrolytstörningar och dehydrering kan inträffa.

Toxicitet

625 mg till 16-åring gav efter ventrikeltömning lindrig intoxikation.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Om befogat ventrikeltömning, kol. Eventuellt upprepad kolbehandling. Korrektur av vätske- och elektrolytbalansrubbningar. Symptomatisk terapi i övrigt. Spironolaktonbehandling ska avslutas och kaliumintag (inkluderat födointag) ska begränsas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aldosteronantagonister

ATC-kod: C03DA01

Verkningsmekanism

Spironolakton är en kompetitiv aldosteronreceptorblockerare; den binder kompetitivt till receptorer i distala njurtubuli och hämmar därigenom den proteinsyntes som krävs för K^+ - och Na^+ -transport. Spironolakton ökar natrium- och vattenutsöndringen och minskar utsöndringen av kalium och magnesium. Spironolakton verkar både som ett diuretiskt och antihypertensivt läkemedel.

Aldosteron antagonistaktivitet

Vid primär och sekundär hyperaldosteronism ses ökade nivåer av mineralkortikoiden aldosteron.

Sekundär aldosteronism är ofta inblandat vid hjärtsvikt, levercirros och nefrotiskt syndrom.

Spironolakton ger då behandling av ödem och ascites genom kompetitiv bindning till receptorer som aldosteron annars binder till.

Spironolakton sänker det systoliska och diastoliska blodtrycket hos patienter med primär aldosteronism. Den kan också sänka blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Spironolaktons effekter beror på aldosteron; ju högre aldosteronkoncentration i kroppen, desto bättre svar på spironolakton.

Spironolakton har inte visats ge förhöjda serumnivåer av urinsyra, orsaka gikt eller förändrad kolhydratmetabolism.

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

Maximal koncentration av spironolakton i serum uppnås efter en timme, men spironolakton finns kvar i mätbara mängder upp till 8 timmar efter administration. Graden av spironolaktons absorption i mag-tarmkanalen kan variera med substansens findelningsgrad och tablettens totala sammansättning. Spironolaktonet i Spironolakton Orifarm har visats vara fullt biologiskt tillgängligt. Spironolakton metaboliseras snabbt till sin huvudmetabolit, kanrenon, som når maximal blodkoncentration efter ca 3 timmar. Proteinbindningen är på över 90%. Halveringstiden hos friska är 10-35 timmar. Spironolakton och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen men också i gallan.

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I en tre-kulls reproduktions studie i vilken honråttor administrerades en dos på 15 och 50 mg spironolakton/kg/dag sågs inga effekter på parning och fertilitet men det var en liten ökning i incidensen av dödfödda ungar vid 50 mg/kg/dag. Vid injektion med spironolakton av honråttor (100 mg/kg/dag i 7 dagar *i.p.*) så ökade längden av estruscykeln genom förlängning av diestrus under behandling och inducerade en konstant diestrus under en 2 veckors observationstid efter behandling. Dessa effekter var associerade med en försenad utveckling av äggblåsor och reducerade cirkulerande hormonnivåer vilket kan förväntas försämra parning, fertilitet och fruktbarhet. Spironolakton (100 mg/kg/dag) som administrerats *i.p.* i honmöss under en 2-veckors period vid samboende med obehandlade hanar, visade ett minskat antal parade möss som var befruktade (effekten visades vara orsakad av en hämmad ägglossning) och minskat antal embryon hos dem som var befruktade (effekten visades vara orsakad av hämmad implantation) och vid 200 mg/kg så ökades även latensperioden för parning.

Testresultaten för genotoxicitet och mutagenicitet har varit något motsägelsefulla. I närvaro av metabol aktivering, har spironolakton rapporterats negativt i mutagenicitetstest på vissa däggdjursceller *in vitro* och ofullständigt (men något positivt) för mutagenicitetstest på andra däggdjursceller *in vitro*.

I närvaro av metabol aktivering, har kaliumkanrenolat rapporterats att testa positivt för mutagenicitetstest på däggdjursceller *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, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, povidon, risstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, pepparmyntolja.

Tabletter 25 mg: Agar

Tabletter 50 mg och 100 mg: Natriumstärkelseglykolat, racemisk mentol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk, 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg tabletter: 9578
50 mg tabletter: 10238
100 mg tabletter: 9881

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
25 mg tabletter: 1980-11-07
50 mg tabletter: 1985-06-13
100 mg tabletter: 1982-11-04

Datum för den senaste förnyelsen:
Alla styrkor: 2010-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-23