FASS

Spironolactone Orion

Orion Pharma

Tablett 25 mg

(vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, med en diameter på 7 mm, präglad med ORN85)

Diuretika, aldosteronantagonister

Aktiv substans:

Spironolakton

ATC-kod:

C03DA01

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Spironolactone Orion tablett 25 mg, 50 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-03-24.

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 dekompenserad 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 Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Kontraindikationer

Spironolakton är kontraindicerat hos vuxna och barn med följande tillstånd:

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

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

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

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 avsnittVarningar 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 dos en minskas till den lägsta effektiva dosen.

Äldre:

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

Pedriatisk 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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

Njursvikt (se även avsnitt Varningar och försiktighet):

- 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 Varningar och försiktighet):

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

Administreringssätt
Oral användning.

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 Interaktioner).

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 kaliumtillägg 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 Interaktioner).

Hos patienter med levercirros har hypokloremisk metabolisk acidos rapporterats vid användning av spironolakton trotts normal njurfunktion. Patienter med levercirros samt andra patienter med risk för acidos 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 Prekliniska uppgifter).

Pediatrisk population

Kaliumsparande diuretika ska användas med försiktighet hos pediatriska patienter med hypertoni och lindrigt nedsatt njurfunktion, på grund av risken för hyperkalemi (spironolakton är

kontraindicerat hos pediatriska patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning, se avsnitt Kontraindikationer).

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.

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 bordssaltsubstitut), andra kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, ARBs, aldosteronblockerare, heparin eller lågmolekylärt heparin kan leda till svår hyperkalemi.

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 klinsikt relevant hyperkalemi.

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

Spironolakton antagoniserar den antineoplastiska effekten av mitotan.

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.

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.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Risken för allvarlig hyperkalemi bör beaktas särskillt vid långtidsbehandling. Hyperkloremisk metabolisk acidos 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 (>1/10)
Vanliga (>1/100, <1/10)
Mindre vanliga (>1/1 000, <1/100)
Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Benigna brösttumörer	
Blodet och lymfsystemet			Trombo-cytopeni, leukopeni (även agranulocytos)		
Metabolism och nutrition		Rubbningar i elektrolyt-balansen, såsom hyperkalemi och hyponatremi	Uttorkning		
Psykiska störningar		Förvirring	Apati, förändringar i libido		
Centrala och perifer	Huvudvärk	Parestesi	Yrsel		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
a nervsystemet					
Magtarmkanalen	Besvär i magtarmkanalen, illamående, diarré, kräkningar				
Lever och gallvägar				Lever-dysfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Torr hud	Hudutslag, klåda, urtikaria		Alopeci, hypertrikos	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom, läkemedels-biverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), pemfigoid
Muskuloskeletala		Kramp i benen			

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

Överdosering

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.

Farmakodynamik

Spironolakton är en kompetitiv aldosteronreceptorblockare: det binder kompetitivt till receptorer i njurtubili 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 Evalution Studie (RALES) var en multinationell, dubbelblind studie på 1663 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 randomerisering. 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 randomeriserades 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 interimsanalys.

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 % konfidensinterval 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 pediatriska 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.

Farmakokinetik

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, 7α--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 pediatriska patienter. Doseringsanvisningarna för barn bygger på erfarenheter från kliniska studier och fallrapporter från den vetenskapliga litteraturen.

Prekliniska uppgifter

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

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

Innehåll

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).

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 25 mg vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, med en diameter på 7 mm, präglad med ORN85
100 tablett(er) burk, 109:49, F
Tablett 50 mg vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, med en diameter på 9 mm, präglad med ORN213
100 tablett(er) burk, 166:15, F
Tablett 100 mg vit eller benvit, rund, svagt konvex och brytskåra, med en diameter på 11 mm, präglad med ORN352
100 tablett(er) burk, 264:47, F