

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spirix 25 mg tabletter
Spirix 50 mg tabletter
Spirix 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 25, 50 og 100 mg spironolakton.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose (henholdsvis 53, 24 og 48 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Spirix 25 mg: hvite, runde tabletter med delestrek, merket AB-43 på den ene siden
Spirix 50 mg: hvite, runde tabletter med delestrek, merket AB-72 på den ene siden
Spirix 100 mg: hvite, runde tabletter med delestrek

Tablettene kan deles i like doser (gjelder alle styrker)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ødemtilstander: Kan anvendes ved ødemer forårsaket av hjertesvikt, leversykdommer og nefrose når annen ødemterapi ikke har effekt og spesielt når man har mistanke om hyperaldosteronisme. Sekundær hyperaldosteronisme sees særlig ved langtkommen hjertesvikt, levercirrhose og nefrotisk nyrelidelse. Bør da anvendes i kombinasjon med annet diuretikum.

Hypertensjon: Essensiell hypertensjon hvor annen antihypertensiv terapi ikke fører frem.

Behandling av kronisk hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association) klasse III/IV i tillegg til standardbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Da spironolakton kompetetivt antagoniserer aldosteron, bør doseringen tilpasses individuelt til det aktuelle aldosteronnivå. Behandlingen bør opprettholdes i minst to uker for å sikre en adekvat respons. Dosen bør justeres etter behov.

Voksne

Den daglige dosen gis i delte doser eller som én enkelt daglig dose.

Ødem

50-100 mg 1-2 ganger daglig, fortrinnsvis i kombinasjon med et konvensjonelt diuretikum. Ved alvorlige ødemtilstander kan dagsdoser opp til 400 mg være indisert.

Hypertensjon:

50-100 mg 1-2 ganger daglig. Ved primær aldosteronisme kan dagsdoser opp til 400 mg være indisert.

Behandling av kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III/IV):

Behandlingen startes med én dose 25 mg spironolakton daglig i kombinasjon med standardterapi hos pasienter med serumkalium ≤ 5 mmol/l og serumkreatinin ≤ 220 mikromol/l. Hvis væskeretensjon oppstår og vedvarer 8 uker etter initiering, og hvis serumkalium forblir under 5 mmol/l, kan spironolaktondosen økes til 50 mg én gang daglig. Kalium- og kreatininnivåer skal vurderes 1 uke senere. Hvis serumkalium øker til 5,5 mmol/l eller serumkreatinin øker til over 220 mikromol/l, skal spironolaktondosen reduseres til 25 mg annenhver dag eller seponeres. Se pkt. 4.4 for råd om kontroll av serumkalium og serumkreatinin.

Pediatrisk populasjon

Ved bruk til barn skal behandlingen følges opp av en spesialist i pediatri. Det foreligger begrensede data ved bruk til barn (se pkt. 5.1 og 5.2).

Initialt 1-3 mg/kg daglig i oppdelte doser. Doseringen bør justeres i henhold til pasientens respons og toleranse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas i standardisert relasjon til måltid da biotilgjengelighet synes å øke ved samtidig inntak av mat.

Tabletten kan om nødvendig knuses og blandes med mat eller drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Akutt eller kronisk nyreinsuffisiens
- Hyperkalemi
- Anuri
- Hyponatremi
- Addison sykdom
- Samtidig bruk av eplerenone

Spironolakton er kontraindisert hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spironolakton har fremkalt eller stimulert svulstvekst hos forsøksdyr. Dette må tas med i vurderingen ved all bruk av preparatet. Effekten kan skyldes hormonelle forandringer av samme karakter som det spironolakton gir hos mennesker.

Det er rapportert forekomst av reversibel hyperkløremisk metabolsk acidose, vanligvis i forbindelse med hyperkalemi, hos pasienter med dekompensert hepatisk cirrhose, også når nyrefunksjonen er normal. Kontroll av nyrefunksjon og serumelektrolytter anbefales p.g.a. risiko for hyperkalemi og hyponatremi og mulig forbigående økt blodureanitrogen (BUN), særlig hos eldre og/eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi med spironolakton kan føre til alvorlig hyperkalemi.

Hyperkalemi hos pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III/IV)

Hyperkalemi kan være fatalt. Det er viktig å overvåke og justere serumkalium hos pasienter med kronisk hjertesvikt som får spironolakton. Unngå å bruke andre kaliumsparende diuretika. Unngå bruk av orale kaliumtilskudd hos pasienter med serumkalium > 3,5 mmol/l. Det er anbefalt å overvåke kalium og kreatinin én uke etter behandlingsstart eller økning i dosering av spironolakton, så hver 4. uke i 3 måneder, så hver 3. måned i ett år, og deretter hver 6. måned. Seponer eller avbryt behandling ved serumkalium > 5 mmol/l eller serumkreatinin > 220 mikromol/l (se pkt. 4.2).

Spirix inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som “natriumfritt”.

Pediatrisk populasjon

Kaliumsparende diuretika skal brukes med forsiktighet hos hypertensive pediatriske pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon på grunn av risiko for hyperkalemi. (Spironolakton er kontraindisert til bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Redusert antikoagulerende effekt er observert når spironolakton er gitt sammen med antikoagulantia av kumarintypen.

Risiko for hyperkalemi:

Samtidig bruk av spironolakton med andre kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, angiotensin II reseptorantagonister, aldosteron antagonister, heparin, lavmolekylære hepariner eller andre legemidler eller tilstander som er kjent for å forårsake hyperkalemi, kaliumtilskudd, en kaliumrik diett, eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til alvorlig hyperkalemi og må frarådes.

Ved samtidig bruk av takrolimus og spironolakton bør serumkalium følges nøye da takrolimus kan gi hyperkalemi. Samtidig behandling med kaptopril eller andre ACE-hemmere kan føre til potensielt dødelig hyperkalemi, spesielt dersom pasienten har nyresvikt. Kombinasjonen av spironolakton og ACE-hemmer er mulig hos pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III eller IV dersom denne kombinasjonen har vist seg å være effektiv og såfremt serumkalium og serumkreatinin blir nøye overvåket (se pkt. 4.2).

I tillegg til andre legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi, kan samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol) med spironolakton føre til klinisk relevant hyperkalemi.

Ved samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske (NSAIDs) reduseres den natriuretiske effekten av spironolakton gjennom hemming av intrarenal syntetisering av prostaglandiner, og er vist å svekke den diuretiske effekten av spironolakton.

Spironolakton øker halveringstiden av digoksin og kan også interferere med prøver for plasma-digoksin-konsentrasjon.

Spironolakton reduserer den vaskulære respons på noradrenalin.

Virkning av samtidig inntak av diuretika og antihypertensiva forsterkes.

Spironolakton øker metabolismen av fenazon.

Spironolakton binder seg til androgenreseptoren og kan øke nivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) hos prostatakreftpasienter som behandles med abirateron. Bruk med abirateron er ikke anbefalt.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Kanrenon, som er en metabolitt av spironolakton, har gentoksiske egenskaper og kan gå over i placenta. Dyrestudier har vist vedvarende endokrine dysfunksjoner hos rotter av begge kjønn, samt feminisering av hannrotter. Kaniner viste redusert konsepsjonsgrad og lavere antall fostre (se pkt. 5.3). Spironolakton skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med spironolakton nødvendig.

Amming

Kanrenon, som er en metabolitt av spironolakton, har gentoksiske egenskaper og går over i morsmelk. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spironolakton antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at spironolakton kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose, Trombocytopeni	
Endokrine sykdommer	Gynekomasti, Uregelmessige menstruasjoner, Amenoré, Postmenopausale blødninger			
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi*, Hyperkalemi		
Psykiatriske lidelser		Forvirrings-tilstand		
Nevrologiske sykdommer	Døsighet, Tretthet, Hodepine	Muskelkramper, Parestesier		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Diaré			
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Eksem, Urtikaria		Legemiddelindusert utslett med eosinofili, Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse, Pemfigoid
Sykdommer i nyre og urinveier		Serumkreatinin-stigning		

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens			

* Hyponatremi som ytrer seg som tørrhet i munnen, tørste, tretthet og døsighet kan forekomme ved kombinasjonsbehandling med andre diuretisk virkende farmaka. Periodisk kontroll av serumelektrolytter anbefales.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Sedasjon, mental konfusjon, hudreaksjoner, kvalme, oppkast eller diaré. Hyperkalemi manifesterer seg ved fornemmelse av parestesi, svakhet og muskelspasmer, samt karakteristiske EKG-forandringer.

Behandling

Ventrikkeltømming. Væskemangel og elektrolyttforstyrrelser behandles symptomatisk. Det finnes intet spesifikt antidot. Ved hyperkalemi gis glukose (20-50 %) og insulin (0,25-0,5 IE insulin pr. g glukose). Kaliumutskillende diuretika og ionebytter kan også gis, gjentas hvis nødvendig. Kaliuminntaket reduseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kaliumsparende midler, aldosteronantagonister. ATC-kode: C03D A01

Virkningsmekanisme

Ved konkurrerende hemning av aldosteron gir spironolakton økt natriumutskillelse i urinen. Samtidig minskes utskillelsen av kalium, ammonium og titrerbar syre. Motvirker aldosteronets elektrolyttmetabolske effekter på alle hittil studerte vev.

Farmakodynamiske effekter

Steroid med progesteronlignende kjemisk struktur. Farmakologisk er det en aldosteronantagonist med diuretisk og antihypertensiv virkning. Har ikke diabetogen effekt. Hemmer interaksjon mellom dihydrotestosteron og den ekstracellulære endrogenreseptor. Senker plasmanivået av testosteron ved inhibering av trinn i ovarie-steroidgenesen.

Kronisk hjertesvikt: I en multinasjonal, dobbeltblind studie (RALES) med 1663 pasienter som hadde en ejeksjonsfraksjon på ≤ 35 %, en episode med klasse IV (NYHA) hjertesvikt i løpet av 6 mnd, og klasse III-IV hjertesvikt ved randomisering. Alle pasientene skulle ta et loop-diuretikum og dersom tolerert, en ACE-hemmer. Pasienter med en serumkreatininverdi på >220 mikromol/l eller en nylig økning på 25 %, eller med en serumkaliumverdi på >5 mmol/l ved studiestart ble ekskludert. Pasienter ble randomisert 1:1 til spironolakton 25 mg én gang daglig eller placebo. Pasienter som tolererte 25 mg én gang daglig fikk dosen økt til 50 mg én gang daglig dersom klinisk nødvendig. Pasienter som ikke tolererte 25 mg én gang daglig fikk dosen redusert til 25 mg hver annen dag. Det primære endepunkt for RALES var tiden til mortalitet uavhengig av årsak. RALES ble avsluttet tidlig, etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 24 mnd fordi man i en planlagt interimanalyse så en signifikant

gevinst når det gjaldt mortalitet. Spironolakton reduserte risiko for død med 30 % sammenlignet med placebo ($p < 0,001$; 95 % konfidensintervall 18 % til 40 %). Spironolakton reduserte risiko for hjertedød, primært plutselig død og død forårsaket av progressiv hjertesvikt med 31 % sammenlignet med placebo ($p < 0,001$; 95 % konfidensintervall 18 % til 42 %).

Spironolakton reduserte også risiko for hospitalisering pga hjertelidelser (definert som forverring av hjertesvikt, angina, ventrikulære arytmier eller myokard infarkt) med 30 % ($p < 0,001$; 95 % konfidensintervall 18 % til 41 %). I spironolakton-gruppen var det ved studieslutt en forbedring i NYHA klassen hos 41 % av pasientene og forverring hos 38 % sammenlignet med placebo gruppen ($P < 0,001$) hvor det var forbedring hos 33 % og forverring hos 48 %.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger lite data fra kliniske studier på spironolakton hos barn. Det kan forklares ut fra flere faktorer; de få studiene som har blitt utført i den pediatriske populasjonen, bruk av spironolakton i kombinasjon med andre legemidler, lite antall pasienter evaluert i hver studie, samt de ulike indikasjonene som er undersøkt. Doseringsanbefalingene for barn er basert på klinisk erfaring og kasusstudier dokumentert i vitenskapelig litteratur.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Spironolakton absorberes godt fra tarmen og er avhengig av spironolaktens mikronisering, og om det tas i forbindelse med måltider. Den absolutte tilgjengelighet angis fra 60-100 %.

Distribusjon

Proteinbinding for hovedmetabolitten, kanrenon, er ca. 90 %. Maksimal blodkonsentrasjon ca. 3 timer etter engangsdosering. Distribueres til de fleste vev. Steady-state konsentrasjoner etter 3-4 dager.

Biotransformasjon

Utstrakt og kompleks metabolisme. Ved gjentatt dosering dannes hovedmetabolitten, kanrenon, raskt, ca. 80 % transformeres videre til forskjellige metabolitter.

Eliminasjon

Kanrenon har en 2-fasig eliminasjon. Ved multippeldosering akkumuleres kanrenon i plasma.

Halveringstid hos friske er 10-35 timer.

Elimineres i feces og urin, vesentlig som kanrenon og metabolitter.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen farmakokinetiske data når det gjelder bruk hos barn. Doseringsanbefalingene for barn er basert på klinisk erfaring og kasusstudier dokumentert i vitenskapelig litteratur.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I pågående studier på rotter er det vist at spironolakton gitt i store mengder har produsert svulst. Det ble ikke observert svulst på aper som fikk høye doser daglig i opptil 52 uker. Signifikansen av disse funn ved klinisk bruk er ikke sikker. Det er dog sannsynlig at effekten på rotter er sekundær i forhold til induksjon av hepatisk P-450 enzymmetabolisering hos disse arter. Det var ingen teratogen effekt av spironolakton hos mus. Kaniner, som fikk spironolacton viste redusert konsepsjonsgrad, økt resorpsjonshastighet og lavere antall levende fødsler. Det ble ikke observert embryotoksitet hos rotter som fikk høye doser, men det ble rapportert om begrensede doserelaterte hypoprolactemia og minsket ventral prostata og vesicula seminalis-vekt hos hannen og økt sekresjon av luteiniseringshormon og ovari- og uterinvekt hos hunnen. I en annen studie på rotter ble det rapportert om feminisering av de utvendige kjønnsorganer på hannfostre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

25 mg tabletter

Laktose 53 mg,
Mikrokrystallinsk cellulose,
Risstivelse,
Agar,
Natriumlaurylsulfat,
Povidon,
Magnesiumstearat,
Vannfri kolloidal silika,
Peppermynteolje.

50 mg og 100 mg tabletter

Laktose 24 mg resp. 48 mg,
Mikrokrystallinsk cellulose,
Risstivelse,
Natriumkarboksymetylstivelse,
Natriumlaurylsulfat,
Povidon,
Magnesiumstearat,
Vannfri kolloidal silika,
Peppermynteolje,
Levomentol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg, 50 mg og 100 mg: alle har bokser à 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

25 mg: 7143

50 mg: 7144

100 mg: 7145

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. oktober 1986

Dato for siste fornyelse: 30. oktober 2006

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2022