

22. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Spironolactone "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29894

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spironolactone "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg

En tablet indeholder 25 mg spironolacton.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 75 mg lactosemonohydrat.

50 mg

En tablet indeholder 50 mg spironolacton.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 150 mg lactosemonohydrat.

100 mg

En tablet indeholder 100 mg spironolacton.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 300 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

25 mg

Hvide eller råhvide, runde, bikonvekse tabletter præget med "AD" på den ene side og uden prægning på den anden side.

25 mg-tablettens diameter er ca. 8,1 mm.

50 mg

Hvide eller råhvide, runde, bikonvekse tabletter præget med "AE" på den ene side og uden prægning på den anden side.

50 mg-tablettens diameter er ca. 10,1 mm.

100 mg

Hvide eller råhvide, runde, bikonvekse tabletter præget med "AF" på den ene side og uden prægning på den anden side.

100 mg-tablettens diameter er ca. 11,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Ødemer forbundet med hjerteinsufficiens
* Svær hjerteinsufficiens (NYHA III-IV)
* Som adjuvans i behandlingen af ​​resistent hypertension
* Nefrotisk syndrom
* Levercirrose med ascites og ødemer
* Diagnose og behandling af primær hyperaldosteronisme (Conn's syndrom)

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist.Der er begrænsede pædiatriske data (se pkt. 5.1 og 5.2).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

Dosis skal fastsættes individuelt afhængigt af tilstanden og graden af den påkrævede diurese. Dosering op til 100 mg daglig kan administreres som en enkelt dosis eller i opdelte doser.

*Ødemer forbundet med hjerteinsufficiens*

Til behandling af ødem anbefales en initial daglig dosis på 100 mg spironolacton indgivet i enten enkelt dosis eller opdelte doser, der kan variere fra 25 til 200 mg daglig. Vedligeholdelsesdosis bør bestemmes individuelt.

*Svær hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV)*

Tillægsbehandling i kombination med standardbehandling bør initieres med en dosering på spironolacton 25 mg/dag, hvis serumkalium er ≤5,0 mmol/l og serumkreatinin er ≤2,5 mg/dl (221 mikromol/l). Patienter, der tåler 25 mg en gang daglig, kan få deres dosis øget til 50 mg en gang daglig som klinisk indiceret. Patienter, der ikke kan tåle 25 mg en gang daglig,kan få deres dosis reduceret til 25 mg hver anden dag. Se pkt. 4.4 vedr. rådgivning om overvågning af serumkalium og serumkreatinin.

*Resistent hypertension*

Den indledende dosis spironolacton bør være 25 mg daglig i en enkelt dosis; den laveste effektive dosis bør findes meget gradvist ved at optitrere til en dosis på 100 mg daglig eller mere.

*Nefrotisk syndrom*

Sædvanlig dosis er 100-200 mg/dag. Spironolacton har ikke vist sig at være anti-inflammatorisk eller at påvirke den grundlæggende patologiske proces. Dets anvendelse er kun tilrådeligt, hvis glukokortikoider i sig selv ikke er tilstrækkeligt effektive.

*Levercirrose med ascites og ødemer*

Startdosis er 100-200 mg mg/dag fx baseret på Na+/K+ ratio. Hvis reaktionen på 200 mg spironolacton ikke er tilstrækkelig inden for de første to uger, tilsættes furosemid og om nødvendigt øges spironolactondosis trinvist op til 400 mg mg/dag. Vedligeholdelsesdosis bør bestemmes individuelt.

*Diagnose og behandling af primær aldosteronisme*

Hvis der er mistanke om primær hyperaldosteronisme gives en dosis på 100-150 mg spironolacton eller op til 400 g daglig. I tilfælde af hurtigt opståen af en stærk diuretisk og antihypertensiv virkning er dette en klar indikation på forhøjet aldosteronproduktion. I dette tilfælde administreres 100-150 mg daglig i 3-5 uger før operationen. Hvis operation ikke er en mulighed, er denne dosis ofte tilstrækkelig til at opretholde blodtryk og kaliumkoncentration på et normalt niveau. I særlige tilfælde er det nødvendigt med højere doser, men den lavest mulige dosis bør findes.

Pædiatrisk population

Initial daglig dosis bør give 1-3 mg spironolacton pr. legemsvægt, givet i opdelte doser. Dosis skal justeres på baggrund af respons og tolerance (se pkt. 4.3 og 4.4). Tabletten kan formales eller knuses og derefter suspenderes i vand for at gøre den lettere at indtage.

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist. Der er begrænset pædiatrisk data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Ældre

Det anbefales, at behandlingen startes ved den lavest mulige dosis, derefter titreret med højere doser, indtil den optimale virkning opnås. Forsigtighed er påkrævet, navnlig ved nyresvigt.

**Administration**

Tabletterne skal tages med måltider. Daglige doser på mere end 100 mg bør gives i flere opdelte doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Svær nyreinsufficiens (eGFR <30 ml pr. minut pr. 1,73 m2), akut eller progressiv nyresygdom (uanset om dette er ledsaget af anuri)
* Hyponatriæmi
* Hyperkaliæmi (serumkalium niveau > 5,0 mmol/l) ved initiering
* Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (herunder eplerenon) eller kalium-kosttilskud, eller dual-RAAS blokade med kombinationen af et angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer og en angiotensin-receptor-blokker (ARB)

Spironolacton er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Væske- og elektrolytbalance

Under langtidsbehandling med spironolacton skal væske- og elektrolytstatus kontrolleres regelmæssigt, især hos ældre patienter.

Administration af spironolacton anbefales ikke, hvis plasmakaliumniveauer er forhøjede og kontraindiceret til svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3) Under behandling med spironolacton, kan der forekomme alvorlig hyperkaliæmi, hvilket kan resultere i hjertestop (undertiden fatalt) hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, der modtager samtidig behandling med kaliumtilskud.

Hyperkaliæmi kan være ledsaget af paræstesier, svaghed, mild lammelse eller muskelkramper og er vanskeligt at skelne klinisk fra hypokaliæmi. EKG-forandringer kan være det første tegn på forstyrret kaliumbalance, selvom hyperkaliæmi ikke altid ledsaget af en unormal EKG.

Kombination med potente kaliumbesparende diuretika såsom triamteren og amilorid er kontraindiceret for at forhindre hyperkaliæmi og der skal sørges for at undgå administration af ekstra kalium.

Nedsat nyrefunktion

Kaliumniveauer bør overvåges regelmæssigt hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkaliæmi øges med faldende nyrefunktion. Derfor bør disse patienter behandles med forsigtighed.

Alvorligt nedsat leverfunktion.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med leversygdomme på grund af risikoen for hepatisk koma.

Karcinogenicitet

Dyreforsøg har vist, at ved høje doser og efter langtidsbrug inducerer spironolacton tumorer. Betydningen af disse data for klinisk anvendelse er uklar. Fordelene ved behandling bør dog opvejes mod mulige langsigtede skader før initiering af langvarig brug af spironolacton hos unge patienter.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Pædiatrisk population

Kaliumbesparende diuretika bør anvendes med forsigtighed hos hypertensive pædiatriske patienter med mild nyreinsufficiens på grund af risikoen for hyperkaliæmi. (Spironolacton er kontraindiceret til brug hos pædiatriske patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af lægemiddel, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, og spironolacton kan resultere i alvorlig hyperkaliæmi.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Interaktioner der påvirker spironolacton**

Kombinationer der forårsager hyperkaliæmi

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (herunder eplerenon) eller kalium-kosttilskud, eller dual-RAAS blokade med kombinationen af et angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer og en angiotensin-receptor-blokker (ARB) er kontraindiceret pga. risikoen for hyperkaliæmi (se pkt. 4.3).

Brugen af ACE-hæmmere i kombination med spironolacton kan være ledsaget af hyperkaliæmi, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Samtidig brug kræver omhyggelig dosering og tæt overvågning af elektrolytbalancen.

*Samtidig administration af spironolacton og ciclosporin* anbefales ikke, da begge øger serumkaliumniveau og mulige alvorlige livstruende interaktioner.

*Heparin, lavmolekylært heparin*

Samtidig brug af spironolacton med heparin eller lavmolekylært heparin kan føre til alvorlig hyperkaliæmi. Der er observeret øget diurese ved samtidig brug af spironolacton og heparin.

*Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID’ere)*

Acetylsalicylsyre og indomethacin kan dæmpe den diuretiske virkning af spironolacton grundet hæmning af prostaglandiners intrarenale syntese. Hyperkaliæmi er blevet forbundet med anvendelse af indomethacin i kombination med kaliumbesparende diuretika.

**Interaktioner der påvirker andre lægemidler**

*Antikoagulanter*

Spironolacton reducerer virkningen af antikoagulanter.

*Noradrenalin*

Spironolacton reducerer noradrenalins karforsnævrende virkning.

*Antihypertensiva*

Spironolacton kan forstærke virkningen af antihypertensiva. Doseringen af sådanne lægemidler, især ganglion-blokerende lægemidler, kan ofte blive halveret, når spironolacton tilsættes behandlingen.

*Lithium*

Diuretika reducerer den renale clearance af lithium og tilføjer en høj risiko for lithiumtoksicitet.

*Digoxin*

Spironolacton har vist sig at forøge halveringstiden af digoxin. Dette kan resultere i øgede serumdigoxinniveauer og efterfølgende digitalistoksicitet.

*Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Der kan forekomme potentiering af ortostatisk hypotension.

*Cholestyramin*

Hos patienter, der fik spironolacton sideløbende med cholestyramin, er der rapporteret om hyperchloræmisk metabolisk acidose, ofte forbundet med hyperkaliæmi.

*Kortikosteroider, ACTH*

Der kan forekomme intensiveret elektrolytreduktion, især hypokalæmi.

**Andre former for interaktion**

*Ammoniumchlorid*

Hos patienter, der fik spironolacton sideløbende med ammoniumchlorid (f.eks. i lakrids), er der rapporteret om hyperchloræmisk metabolisk acidose, ofte forbundet med hyperkaliæmi.

*Plasma-kortison-niveauer*

Spironolacton forstyrrer Mattinglys fluorimetriske metode til bestemmelse af plasma-kortison-niveauer.

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig anvendelse af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) og spironolacton resultere i klinisk relevant hyperkaliæmi.

Spironolacton binder sig til androgenreceptoren og kan øge niveauerne af prostataspecifikt antigen (PSA) hos abirateron-behandlede prostatacancerpatienter. Anvendelse sammen med abirateron frarådes.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Spironolacton kan fremkalde impotens og uregelmæssig menstruation (se pkt. 4.8).

Graviditet

Der er meget begrænset data for brug af spironolacton hos gravide kvinder.

Eksperimentelle dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet i forbindelse med anti-androgen virkning af spironolacton (se pkt. 5.3). Spironolacton bør ikke anvendes under graviditet.

Diuretika kan føre til nedsat perfusion af placenta og dermed forringelse af intrauterin vækst og anbefales derfor ikke til standardbehandling af hypertension og ødemer under graviditet.

Amning

Spironolactons aktive metabolit, kanrenon, udskilles i modermælken i lave koncentrationer. Spironolacton bør ikke anvendes under amning. Der skal træffes en afgørelse om amningen skal afsluttes eller behandling med spironolacton seponeres/stoppes, under hensyntagen til barnets fordel ved amning og behandlingens fordel for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der findes ingen data vedr. evnen til at føre motorkøretøj. Der kan forekomme bivirkninger såsom svimmelhed, forvirring og hovedpine. Den mulige forekomst af disse uønskede virkninger bør tages i betragtning ved kørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er afhængige af dosis og behandlingsvarighed.

De mest almindelige bivirkninger er hyperkaliæmi (9 %), lidelser i det reproduktive system og brysterne, herunder gynækomasti, rapporteret hos 13 % af patienterne (ved en dosis på mindre end 100 mg). Gynækomasti synes at være relateret til både doseringsniveau og behandlingsvarighed og er sædvanligvis reversibel, når behandlingen stopper. Andre meget almindelige bivirkninger omfatter hovedpine, lidelser i fordøjelsessystemet, diarré, træthed og døsighed.

Bivirkningerne nedenfor er klassificeret i overensstemmelse med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

*Meget sjælden:* Brystkræft

Blod- og lymfesystem

*Sjælden:* Trombocytopeni, eosinofili, leukopeni (herunder agranulocytose)

Immunsystemet

*Sjælden:* Eksem (type 1 allergisk reaktion), overfølsomhed

Det endokrine system

*Ikke kendt:* Mindre androgene virkninger, herunder hirsutisme.

Metabolisme og ernæring

*Meget almindelig:* Hyperkaliæmi hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der får samtidig behandling med kaliumtilskud (se også pkt. 4.4)

*Almindelig:* Hyponatriæmi (navnlig under kombineret intensiv behandling med thiaziddiuretika), hyperkaliæmi hos (1) patienter med svært nedsat nyrefunktion, (2) patienter, der fik behandling med ACE-hæmmere eller kaliumklorid, (3) ældre patienter, og (4) diabetiske patienter

*Ikke almindelig:* Acidose hos patienter med leverproblemer

*Sjælden:* Dehydrering, porfyri, midlertidig stigning af kvælstof i blodet og urinen, hyperurikæmi (kan føre til gigt hos prædisponerede patienter)

*Ikke kendt:* Der er rapporteret reversibel hyperchloræmisk metabolisk acidose - som regel ledsaget af hyperkaliæmi hos nogle patienter med dekompenseret levercirrose, selv når nyrefunktionen var normal.

Psykiske forstyrrelser

*Ikke almindelig:* Forvirring

Nervesystemet

*Meget almindelig:* Hovedpine

*Almindelig:* Svaghed, sløvhed hos patienter med cirrose, snurren (paræstesi)

*Sjælden:* Lammelse, paraplegi af lemmer på grund af hyperkaliæmi

*Ikke kendt:* Svimmelhed, ataksi

Vaskulære sygdomme

*Meget sjælden:* Betændelse i karvæggene (vaskulitis)

*Ikke kendt:* Let hypotension

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig:* Fordøjelsesbesvær, diarré

*Almindelig:* Kvalme og opkastning

*Meget sjælden:* Gastrisk inflammation, mavesår, intestinal blødning, kramper

Lever og galdeveje

*Meget sjælden:* Hepatitis

Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* Hududslæt, urticaria, erytem, chloasma, pruritus, eksantem

*Meget sjælden:* Alopeci, eksem, erytem annulare centrifugum (EAC), hypertrikose

*Ikke kendt:* Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), pemfigoid

Knogler, led, muskler og bindevæv

*Ikke almindelig:* Muskelspasmer, kramper i benene

*Meget sjælden:* Systemisk lupus erythematosus (SLE), osteomalaci

Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig:* Forhøjede serumkreatininniveauer

*Meget sjælden:* Akut nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

*Meget almindelig:* Mænd: Nedsat libido, erektil dysfunktion, impotens, vækst i brystvæv (gynækomasti); Kvinder: Brystlidelser, ømhed i brysterne, menstruationsforstyrrelser, dybere stemme (i mange tilfælde irreversibel)

*Almindelig:* Kvinder: Ændringer i vaginalsekret, nedsat libido, manglende menstruationer (amenorré), postmenopausal blødning

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Meget almindelig:* Træthed, døsighed

*Almindelig:* Utilpashed

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af spironolacton kan manifesteres som kvalme og opkastning, og (mere sjældent) døsighed, konfusion, hududslæt eller diarré.

Desuden kan der forekomme infertilitet ved meget høje doser (450 mg/dag).

Hyponatriæmi eller hyperkaliæmi kan fremkaldes, men det er usandsynligt, at disse virkninger er forbundet med akut overdosering. Symptomer på hyperkaliæmi kan manifesteres som paræstesi, svaghed, mild lammelse eller muskelkramper og er vanskeligt at skelne klinisk fra hypokaliæmi. Elektrokardiografiske ændringer er de tidligste specifikke tegn på kaliumforstyrrelser. Der er ikke identificeret en specifik antidot. Der kan forventes forbedring efter seponering af lægemidlet.

Hvis der opstår forstyrrelse af elektrolytbalancen og dehydrering, er behandlingen symptomatisk og understøttende og kan omfatte udskiftning af væsker og elektrolytter. Ved hyperkaliæmi reduceres kaliumindtag, der administreres kaliumudskillende diuretika, intravenøs glucose med almindelig insulin eller oral ionbytningsharpiks.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 03 DA 01. Kardiovaskulært system, diuretika, kaliumbesparende diuretika, aldosteronantagonist.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Spironolacton påvirker nyrer og binyrer (som en aldosteronantagonist i den renale tubuli og en hæmmer af aldosteronsyntese i høje koncentrationer).

Spironolacton fremmer diurese hos patienter med ødem eller ascites ved at øge udskillelsen af natrium i urinen. Kaliumtab som følge af thiaziddiuretika reduceres. Det har en gradvis og forlænget virkning.

Spironolactons antihypertensive virkning er baseret på vand- og saltdepletering.

Svær hjerteinsufficiens: RALES

The Randomized Aldactone Evalution Studie (RALES) var et multinationalt dobbeltblindt studie med 1663 patienter med en uddrivningsfraktion på ≤35 %, og i anamnesen New York Heart Association (NYHA) klasse IV hjertesvigt indenfor 6 måneder og klasse III-IV hjertesvigt på tidspunktet for randomiseringen. Alle patienter indtog et loop-diuretikum, 97 % indtog en ACE-hæmmer og 78 % var på digoxin (på tidspunktet for gennemførsel af dette forsøg, blev beta-blokkere ikke bredt anvendt til behandling af hjertesvigt og kun 15 % blev behandlet med en beta-blokker). Patienter med en baseline serumkreatinin på >2,5 mg/dl eller en nylig stigning på 25 % eller med en baseline serumkalium på >5,0 mmol/l blev udelukket. Patienterne blev randomiseret 1:1 til oral spironolacton 25 mg daglig eller tilsvarende placebo. Patienter, som tålte 25 mg en gang daglig, fik deres dosis øget til 50 mg en gang daglig, som klinisk indiceret. Patienter, som ikke tålte 25 mg en gang daglig fik deres dosis nedsat til 25 mg hver anden dag. Effektmål for RALES var tiden til død af alle årsager. RALES blev afsluttet tidligt efter en gennemsnitlig opfølgning på 24 måneder, på grund af en signifikant nedsat dødelighed, som blev konstateret ved en planlagt foreløbig analyse. Spironolacton reducerede risikoen for død med 30 % sammenlignet med placebo (dødelighed spironolacton 284/841 (35 %); placebo 386/822 (46 %); Risikoreduktion 30 %; 95 % konfidensinterval 18 % til 40 %; p<0,001). Spironolacton nedsatte også risikoen for hjertedød signifikant, primært pludselig død og død som følge af progressiv hjerteinsufficiens samt risikoen for hospitalsindlæggelse af kardiale årsager.

Pædiatrisk population

Der er mangel på væsentlige oplysninger fra kliniske undersøgelser af spironolacton hos børn. Dette er et resultat af flere faktorer: de få forsøg, der er blevet udført i den pædiatriske population, brug af spironolacton i kombination med andre midler, det lille antal patienter evalueret i hvert forsøg, og de forskellige undersøgte indikationer. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ca. 70 % af spironolacton absorberes efter oral administration. Spironolactons biotilgængelighed kan øges, hvis det tages sammen med mad. Den kliniske relevans af denne virkning er imidlertid ikke helt klar. Efter administration af 100 mg spironolacton daglig i 15 dage hos ikke-fastende raske frivillige, er time-to-peak plasmakoncentration (tmax), peak plasmakoncentration (Cmax) og halveringstid (t1/2) for spironolacton henholdsvis 2,6 timer, 80 ng/ml og ca. 1,4 timer. For 7-alfa- (thiomethyl) spironolacton og canrenon metabolitter var tmax henholdsvis 3,2 timer og 4,3 timer. Cmax var 391 ng/ml og 181 ng/ml, og t1/2 var 13,8 timer og 16,5 timer.

Fordeling

Graden af proteinbinding er over 90 % ved både spironolacton og canrenon.

Biotransformation

Spironolacton metaboliseres i vid udstrækning til aktive metabolitter: herunder thiomethyl-spironolacton og kanrenon.

Elimination

Spironolactons plasmahalveringstid er cirka 1,5 timer, 7α-thiomethyl-spironolactons cirka 9-12 timer, og kanrenons 10-35 timer. Spironolacton udskilles hovedsageligt med urinen og sekundært med galden i fæces. Den renale virkning af en enkelt dosis spironolacton topper efter 7 timer, og aktiviteten vedvarer i mindst 24 timer.

Pædiatrisk population

Der er ingen farmakokinetiske data vedrørende brug i pædiatrisk population. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data tilføjer ikke relevante oplysninger til de oplysninger, der allerede er nævnt i andre afsnit i dette produktresumé.

Det har vist sig, at spironolacton danner tumorer hos rotter, når det administreres i høje doser over en lang tidsperiode. Signifikansen af disse resultater med hensyn til klinisk anvendelse er ikke kendt.

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet har ikke vist en øget risiko for medfødte misdannelser, men en anti-androgen effekt hos rotters afkom har rejst bekymring om mulige bivirkninger på mandlig genitaludvikling. Der er ingen bekræftelse af disse mulige bivirkninger på mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Prægelatineret majsstivelse

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Povidon K25

Pebermynteolie

Renset talcum

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 3 år.

HDPE-beholdere: 2 år.  
Holdbarhed efter første åbning: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i PVC / aluminiumfolieblistere og HDPE-beholdere.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakning: 20, 28, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter.

HDPE-beholdere: 250, 500 og 1000 tabletter (kun til hospitalsbrug eller dosisdispensering).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 56375

50 mg: 56376

100 mg: 56377

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. januar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. juli 2022