

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spironolacton Accord 25 mg filmomhulde tabletten
Spironolacton Accord 50 mg filmomhulde tabletten
Spironolacton Accord 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Spironolacton Accord 25 mg filmomhulde tabletten bevatten 25 mg spironolacton
Hulpstof met bekend effect: Lactose
Elke tablet bevat 75 mg lactosemonohydraat.

Spironolacton Accord 50 mg filmomhulde tabletten bevatten 50 mg spironolacton
Hulpstof met bekend effect: Lactose
Elke tablet bevat 150 mg lactosemonohydraat.

Spironolacton Accord 100 mg filmomhulde tabletten bevatten 100 mg spironolacton
Hulpstof met bekend effect: Lactose
Elke tablet bevat 300 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Spironolacton Accord 25 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'AD' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De diameter van de 25 mg tablet is ongeveer 8,1 mm.

Spironolacton Accord 50 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'AE' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De diameter van de 50 mg tablet is ongeveer 10,1 mm.

Spironolacton Accord 100 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'AF' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De diameter van de 100 mg tablet is ongeveer 11,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Oedeem in verband met decompensatio cordis
- Ernstig hartfalen (NYHA III-IV)
- Als adjuvans bij de behandeling van hardnekkige hypertensie
- Nefrotisch syndroom
- Levercirrose met ascites en oedeem
- Diagnostiek en behandeling van primair hyperaldosteronisme (m. Conn)

Kinderen mogen alleen worden behandeld onder toezicht van een pediater. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosering dient individueel te worden bepaald al naar gelang de aandoening en de gewenste mate van diurese. De gebruikelijke dosering is 100 mg per dag in éénmaal of in verschillende keren toegediend.

Oedeem in verband met decompensatio cordis

Voor de behandeling van oedeem wordt een begintdosering van 100 mg spironolacton per dag eenmaal of in verschillende doses aanbevolen, maar deze kan variëren van 25 tot 200 mg per dag. De onderhoudsdosis dient individueel te worden bepaald.

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse III-IV)

Behandeling in combinatie met standaardbehandeling moet worden geïnitieerd met een dosis van 25 mg spironolacton eenmaal daags als het serumkaliumgehalte $\leq 5,0$ mEq/l en het serumcreatininegehalte $\leq 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l) is. Bij patiënten die 25 mg eenmaal daags goed verdragen, kan de dosis volgens klinische indicatie worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags. Bij patiënten die de dosis van 25 mg eenmaal daags niet verdragen, kan de dosis worden verlaagd tot 25 mg om de andere dag. Zie rubriek 4.4 voor advies over het controleren van het serumkalium en serumcreatinine.

Hardnekkige hypertensie

De begintdosering dient 25 mg spironolacton eenmaal daags in één enkele dosis te zijn; daarbij dient de laagste effectieve dosis te worden bepaald en de dosis moet heel langzaam worden getitreerd tot een dosis van 100 mg/dag of meer is bereikt.

Nefrotisch syndroom

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg/dag. Het is niet aangetoond dat spironolacton anti-inflammatoir is of dat het invloed heeft op het pathologische proces. Het gebruik ervan wordt alleen geadviseerd als glucocorticoiden alleen onvoldoende effectief zijn.

Levercirrose met ascites en oedeem

De begintdosering is 100-200 mg per dag, bv. op basis van de Na⁺/K⁺ verhouding. Als binnen de eerste twee weken van de behandeling de respons op 200 mg spironolacton per dag onvoldoende is, wordt furosemide aan de behandeling toegevoegd en wordt de dosis spironolacton zonodig stapsgewijs verhoogd tot 400 mg per dag. De onderhoudsdosis dient individueel te worden bepaald.

Diagnostiek en behandeling primair hyperaldosteronisme

Wanneer men primair hyperaldosteronisme vermoedt, wordt spironolacton toegediend in een dosis van 100 – 150, of maximaal 400 mg per dag. Wanneer snel een sterk diuretisch en bloeddrukverlagend effect optreedt, is dit een duidelijke aanwijzing voor een verhoogde aldosteronproductie. Pre-operatief geeft men dan 3 – 5 weken van tevoren 100 – 150 mg per dag. Wanneer niet kan worden geopereerd, is deze dosis vaak voldoende om bloeddruk en kaliumconcentratie op een normaal peil te houden. In uitzonderingsgevallen zijn hogere doses nodig, doch men dient de laagst mogelijke dosering te zoeken.

Pediatrische patiënten

De dagelijkse dosering bij kinderen is doorgaans 1-3 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over meerdere giften. De dosering moet worden aangepast op basis van de respons en verdraagzaamheid (zie rubriek 4.3 en 4.4). De tablet kan na malen of breken in water worden gesuspenderd om inname te vergemakkelijken. Kinderen mogen alleen worden behandeld onder toezicht van een pediater. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Ouderen

Het wordt aanbevolen om bij de laagst mogelijke dosis te beginnen en de patiënt te titreren met hogere doses tot het optimale effect is bereikt. Voorzichtigheid is geboden met name bij gestoorde nierfunctie.

Wijze van toediening

De tabletten dienen tijdens de maaltijd te worden ingenomen. Bij een dagdosering van meer dan 100 mg dient de dosis over meerdere giften te worden verdeeld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml per minuut per 1,73 m²), acute of progressieve nierziekte (al dan niet gepaard gaande met anurie)
- Hyponatriëmie
- Hyperkaliëmie (serumkaliumconcentratie > 5,0 mmol/l) bij het begin van de behandeling
- Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (waaronder eplerenon) of kaliumsupplementen, of dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten.

Spironolacton is gecontra-indiceerd voor pediatrische patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vocht- en elektrolytenbalans

Gedurende langdurige therapie met spironolacton wordt aanbevolen regelmatig de vocht- en elektrolytenhuishouding te controleren, vooral bij oudere patiënten. Toediening van spironolacton wordt afgeraden indien de kaliumconcentratie in het plasma is verhoogd en bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Tijdens de behandeling met spironolacton kan ernstige hyperkaliëmie optreden, die kan resulteren in een hartstilstand (soms fataal) bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die gelijktijdig behandeld worden met kaliumsupplementen.

Hyperkaliëmie kan gepaard gaan met paresthesieën, zwakte, lichte paralyse of spierkrampen en is klinisch moeilijk te onderscheiden van hypokaliëmie. Veranderingen van het ECG kunnen de eerste tekenen zijn van een verstoorde kaliumbalans, hoewel hyperkaliëmie niet altijd met een abnormaal ECG gepaard gaat.

Combinatie met sterk kaliumsparende diuretica zoals triamteren en amiloride is gecontra-indiceerd om hyperkaliëmie te voorkomen: er dient gewaakt te worden tegen extra kaliumtoevoer om een hyperkaliëmie te voorkomen.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, inclusief patiënten met diabetische microalbuminurie, moet de kaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden. Het risico op hyperkaliëmie neemt toe naarmate de nierfunctie verslechtert. Daarom moet bij de behandeling van deze patiënten voorzichtigheid worden betracht.

Ernstige leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij leveraandoeningen in verband met het optreden van hepatisch coma.

Carcinogeniteit

In dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat spironolacton bij hoge doseringen en na langdurig gebruik tumoren induceert. De betekenis van deze gegevens voor klinische toepassing is niet duidelijk. Echter het langdurig gebruik van spironolacton in jonge patiënten dient hierdoor gebaseerd te zijn op de afweging van de voordelen van de therapie tegen de mogelijke schadelijkheid op langere termijn.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatische patiënten

Kaliumsparende diuretica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij pediatische patiënten met hypertensie en lichte nierinsufficiëntie vanwege het risico op hyperkaliëmie. (Spironolacton is gecontra-indiceerd voor pediatische patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met spironolacton.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die de werking van spironolacton beïnvloeden

Combinaties die hyperkaliëmie veroorzaken

Combinatie met kaliumsparende diuretica (inclusief eplerenon) of kaliumsupplementen, of dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd vanwege het risico op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van ACE-remmers in combinatie met spironolacton kan gepaard gaan met hyperkaliëmie, met name bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Bij gelijktijdig gebruik moet de dosis met zorg worden bepaald en de elektrolytenbalans nauwgezet te worden bewaakt.

Gelijktijdige toediening van spironolacton en ciclosporine wordt niet aanbevolen aangezien beide geneesmiddelen de serumkaliumspiegel verhogen en de kans op mogelijk levensbedreigende interacties vergroten.

Heparine, heparine met laag moleculair gewicht:

Gelijktijdig gebruik van spironolacton en heparine of heparine met laag moleculair gewicht kan ernstige hyperkaliëmie tot gevolg hebben. Bij gelijktijdig gebruik van spironolacton en heparine is een versterkte diurese waargenomen.

Niet steroïde anti-inflammatoire middelen

Acetylsalicylzuur en indomethacine kunnen de diuretische werking van spironolacton versterken door remming van de intrarenale synthese van prostaglandines. Hyperkaliëmie is in verband gebracht met het gebruik van indomethacine in combinatie met kaliumsparende diuretica.

Interacties die de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden

Anticoagulantia

Spironolacton vermindert de werking van anticoagulantia.

Noradrenaline

Spironolacton vermindert de vasoconstrictieve effecten van noradrenaline.

Antihypertensiva

Spironolacton kan de werking van antihypertensiva versterken. De dosering van dergelijke middelen, vooral ganglion-blokkerende middelen, kan vaak tot de helft worden verlaagd wanneer spironolacton aan de therapie wordt toegevoegd.

Lithium

Door diuretica wordt de renale klaring van lithium verlaagd, waardoor er een hoog risico ontstaat op lithiumtoxiciteit.

Digoxine

Van spironolacton is aangetoond dat het de halfwaardetijd van digoxine verhoogt. Dit kan verhoogde serumdigoxinespiegels en vervolgens digitalistoxiciteit tot gevolg hebben.

Alcohol, barbituraten of narcotica

Er kan verergering van orthostatische hypotensie optreden.

Colestyramine

Hyperchloremische metabole acidose, vaak in verband met hyperkaliëmie, is gemeld bij patiënten die gelijktijdig spironolacton en colestyramine toegediend kregen.

Corticosteroiden, ACTH

Er kan versterkte elektrolytendepletie optreden, met name hypokaliëmie.

Andere vormen van interactie

Ammoniumchloride

Hyperchloremische metabole acidose, vaak in verband met hyperkaliëmie, is gemeld bij patiënten die gelijktijdig spironolacton en ammoniumchloride (b.v. drop) toegediend kregen.

Plasmacortisonspiegels

Spironolacton stoort de fluorimetrische bepaling van de plasmaconcentratie van cortisol volgens Mattingly.

Naast andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

Spironolacton bindt aan de androgeenreceptor en kan de spiegels van prostaatspecifiek antigeen (PSA) bij met abirateron behandelde prostaatkankerpatiënten verhogen. Gebruik met abirateron wordt niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van spironolacton in de zwangerschap bij de mens bestaan slechts zeer beperkte gegevens. In dierproeven werd reproductietoxiciteit waargenomen in verband met het anti-androgene effect van spironolacton (zie rubriek 5.3). Spironolacton mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Diuretica kunnen leiden tot verminderde doorbloeding van de placenta en derhalve de intra-uterine groei belemmeren. Daarom worden diuretica niet aanbevolen als standaardbehandeling voor hypertensie en oedeem tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Canrenon, de voornaamste en werkzame metaboliet van spironolacton, wordt in kleine hoeveelheden teruggevonden in de moedermelk bij de mens. Spironolacton dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Spironolacton Accord moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Spironolacton kan impotentie en onregelmatige menstruatie veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect op de rijvaardigheid. De bijwerkingen duizeligheid, verwardheid en hoofdpijn kunnen zich voordoen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient met de mogelijkheid van het optreden van deze bijwerkingen rekening te worden gehouden.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hyperkaliëmie (9%), aandoeningen van het voortplantingsstelsel en de borsten, inclusief gynaecomastie, gemeld bij 13% van de patiënten (met een dosis lager dan 100 mg). Gynaecomastie lijkt in verband te staan met zowel de hoogte van de dosis als de duur van de behandeling en is gewoonlijk reversibel zodra met de behandeling wordt gestopt. Andere bijwerkingen die zeer vaak voorkomen, zijn onder andere hoofdpijn, aandoeningen van het spijsverteringsstelsel, diarree, vermoeidheid en slaperigheid.

De volgende bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zeer zelden: borstkanker

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie (waaronder agranulocytose)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: eczeem (type 1 allergische reactie), overgevoeligheid

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: licht androgene effecten, waaronder hirsutisme.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperkaliëmie bij patiënten met ernstige nierstoornissen die gelijktijdig behandeld worden met kaliumsupplementen (zie ook rubriek 4.4)

Vaak: hyponatriëmie (vooral tijdens intensieve behandeling in combinatie met thiazidediuretica), hyperkaliëmie bij (1) patiënten met ernstige nierstoornissen, (2) patiënten die behandeld worden met ACE-remmers of kaliumchloride, (3) ouderen, en (4) diabetici

Soms: verzuring van het bloed (acidose) in patiënten met leverproblemen

Zelden: vochttekort in de weefsels (dehydratie), porfyrie, tijdelijke toename van het stikstofgehalte in het bloed en de urine, hyperuricemie (kan leiden tot jicht bij patiënten die daar gevoelig voor zijn)

Niet bekend: Reversibele, hyperchloremische, metabolische acidose – gewoonlijk gepaard gaande met hyperkaliëmie – is bij sommige patiënten met een gedecompenseerde hepatische cirrose gerapporteerd: zelfs in aanwezigheid van een normale nierfunctie.

Psychische stoornissen

Soms: verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: zwakheid, lethargie bij patiënten met cirrose, tintelingen (paraesthesie)

Zelden: verlamming, paraplegie van de ledematen als gevolg van hyperkaliëmie

Niet bekend: duizeligheid, ataxie

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: ontsteking aan de vaatwand (vasculitis)

Niet bekend: lichte hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: slechte spijsvertering, diarree

Vaak: misselijkheid en braken

Zeer zelden: maagontsteking, maagzweren, intestinale bloeding, krampen

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, urticaria, erytheem, chloasma, pruritus, exantheem

Zeer zelden: alopecia, eczeem, erythema annulare centrifugum (EAC), hypertrichose

Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), pemfigoïd

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierkrampen, kramp in de benen

Zeer zelden: systemische lupus erythematosus (SLE)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoogde serum creatinine niveaus

Zeer zelden: Acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Mannen: verminderd libido, erectieproblemen, potentiestoornissen, borstkliervergroting (gynaecomastie);

Vrouwen: stoornissen aan de borst, pijnlijkheid van de borsten, menstratiestoornissen, stemverlaging (in veel gevallen niet reversibel)

Vaak: Vrouwen: veranderingen in vaginale afscheiding, verminderd libido; uitblijven van de menstruatie (amenorroe),

post-menopauzale bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid, slaperigheid

vaak: malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan zich manifesteren door misselijkheid en braken, en (meer zeldzaam) door slaperigheid, verwardheid, huiduitslag of diarree.

Tevens kan onvruchtbaarheid voorkomen bij zeer hoge doses (450 mg/dag).

Hyponatriëmie of hyperkaliëmie kan worden geïnduceerd, maar het is onwaarschijnlijk dat deze effecten optreden bij acute overdosering. De symptomen van hyperkaliëmie kunnen zich manifesteren als paresthesie, zwakte, slappe verlamming of spierspasmen en kunnen klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van hypokaliëmie. Veranderingen in het ECG zijn de vroegste specifieke symptomen van een verstoorde kaliumhuishouding. Er is geen specifiek antidotum geïdentificeerd. Verbetering van de situatie kan worden verwacht na stopzetting van de

behandeling.

Als zich verstoring van de elektrolytenbalans en dehydratie voordoen, is de behandeling symptomatisch en ondersteunend. Aanvulling van vocht en elektrolyten kan geïndiceerd zijn. Bij hyperkaliëmie moet de kaliumopname worden verminderd, kaliumuitdrijvende diuretica worden toegediend, en intraveneus glucose met standaard insuline of orale ionwisselende harsen worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cardiovasculair systeem, diuretica, kaliumsparende diuretica, aldosteron antagonist.

ATC-code: C03DA01

Spironolacton heeft een werking op de nier en op de bijnier (antagonist van aldosteron in de niertubuli en remmer van de aldosteronsynthese in hoge concentraties).

Spironolacton bevordert de diurese bij patiënten met oedeem of ascites door verhoogde uitscheiding van natrium in de urine. Kaliumverlies ten gevolge van thiazidediuretica wordt verminderd. Het heeft een geleidelijke en langdurige werking.

Het bloeddrukverlagend effect van spironolacton berust op een water- en zoutdepletie.

Ernstige hartinsufficiëntie: RALES

De Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES studie) was een multinationale dubbelblinde studie bij 1663 patiënten met een ejectionfracatie van $\leq 35\%$, antecedenten van hartinsufficiëntie van klasse IV volgens de New York Heart Association (NYHA) binnen de 6 maanden. Bovendien vertoonden de patiënten op het moment van de randomisatie een hartinsufficiëntie van klasse III-IV. Alle patiënten namen een lisdiureticum in, 97% nam een ACE-remmer en 78% nam digoxine (in de tijd dat het onderzoek werd uitgevoerd, werden bètablokkers nog niet algemeen gebruikt voor de behandeling van hartinsufficiëntie en slechts 15% werd met een bètablokker behandeld). Patiënten die initieel een serumcreatinine van $>2,5$ mg/dl of een recente verhoging van 25% of een initieel serumkalium van $>5,0$ mEq/l vertoonden, werden uitgesloten. De patiënten werden 1:1 naar spironolacton 25 mg oraal éénmaal per dag of het overeenkomstige placebo gerandomiseerd. Indien klinisch aangewezen werd bij patiënten die de éénmalige dagelijkse dosis van 25 mg goed verdroegen, de dosis verhoogd tot 50 mg éénmaal per dag. Bij patiënten die een éénmalige dagelijkse dosis van 25 mg niet goed verdroegen, werd de dosis verminderd tot 25 mg om de andere dag. Het primaire eindpunt van RALES was tijd tot overlijden door alle oorzaken. RALES werd vervroegd gestopt, na een gemiddelde follow-up van 24 maanden, omdat er een significant positief effect op de mortaliteit werd vastgesteld bij een geplande interimanalyse. Spironolacton vermindert het risico op overlijden met 30% in vergelijking met placebo (mortaliteit van spironolacton 284/841 (35%); placebo 386/822 (46%); risicovermindering 30%; 95% BI 18-40%; $p < 0,001$). Spironolacton vermindert het risico op hartdood, vooral plotse dood en dood door progressief hartfalen, en het risico op ziekenhuisopname wegens hartproblemen.

Pediatrische patiënten

Er zijn niet genoeg substantiële gegevens uit klinische studies over spironolacton bij kinderen. Dit is het gevolg van verschillende factoren: de weinige studies die zijn uitgevoerd onder pediatrische patiënten, het gebruik van spironolacton in combinatie met andere geneesmiddelen, het kleine aantal patiënten dat in elke studie is geëvalueerd en de verschillende indicaties die zijn onderzocht. De dosisaanbevelingen voor pediatriche patiënten zijn gebaseerd op klinische ervaring en casestudy's in de wetenschappelijke literatuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 70% van spironolacton wordt na orale toediening geabsorbeerd. De biologische

beschikbaarheid van spironolacton kan verhoogd worden door inname met voedsel. De klinische relevantie van dit effect is echter niet geheel duidelijk. Na toediening van 100 mg spironolacton per dag gedurende 15 dagen aan gezonde vrijwilligers na voedselinname, was de tijd tot piekplasmaconcentratie (t_{max}), piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) voor spironolacton respectievelijk 2,6 uur, 80 ng/ml en ongeveer 1,4 uur. Voor de 7-alfa- (thiomethyl) spironolacton- en canrenon-metabolieten was de t_{max} respectievelijk 3,2 uur en 4,3 uur, de C_{max} 391 ng/ml en 181 ng/ml, en de t_{1/2} 13,8 uur en 16,5 uur.

Distributie

Zowel spironolacton als canrenon wordt voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Spironolacton wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot werkzame metabolieten, inclusief de metabolieten thiomethylspironolacton en canrenon.

Eliminatie

De plasma-halfwaardetijd van spironolacton bedraagt ongeveer 1,5 uur, van 7 α -thiomethyl-spironolacton ongeveer 9-12 uur en van canrenon 10-35 uur. De metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden en in mindere mate via de gal en de faeces. De renale werking van een enkele dosis spironolacton bereikt na 7 uur een piek en houdt 24 uur aan.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik bij pediatrie patiënten. De dosisaanbevelingen voor pediatrie patiënten zijn gebaseerd op klinische ervaring en casestudy's in de wetenschappelijke literatuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens voegen geen relevante informatie toe aan de informatie die reeds in andere rubrieken van deze SPK worden vermeld.

Van spironolacton is aangetoond dat het tumorigeen is in ratten na toediening gedurende lange tijd in hoge doses. De significantie van deze bevindingen voor de klinische toepassing is niet bekend.

Studies naar reproductietoxiciteit wezen niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, maar een anti-androgeen effect in de jongen van de rat heeft geleid tot bezorgdheid over mogelijke nadelige effecten op de ontwikkeling van de mannelijke genitaliën. Het is niet bevestigd dat deze mogelijke bijwerkingen ook bij de mens optreden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Gepregelatineerd maïszetmeel

Watervrij calciumwaterstoffosfaat

Povidon K25

Pepermuntolie

Gezuiverd talk

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar
Flessen: 24 maanden.
houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen & HDPE flessen.

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 20, 28, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten in blisterverpakkingen.
HDPE fles: 250, 500, of 1000 tabletten (alleen voor gebruik door ziekenhuizen of voor eenheidsaflevering).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Spirolacton Accord 25 mg filmomhulde tabletten RVG 24025
Spirolacton Accord 50 mg filmomhulde tabletten RVG 24026
Spirolacton Accord 100 mg filmomhulde tabletten RVG 24027

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1999

Datum van laatste verlenging: 02 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 06 mei 2022