

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 glucocorticoïden 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
- Ziekte van Addison
- 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

Controleren van de vocht- en elektrolytenbalans

Behandeling met spironolacton kan leiden tot hyperkaliëmie, hyponatriëmie en mogelijk voorbijgaande verhoging van de bloedureumstikstof (BUN). Bij patiënten die met spironolacton worden behandeld, met name ouderen en/of patiënten met reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie, moet de vocht- en elektrolytentoestand regelmatig worden gecontroleerd.

Het risico op hyperkaliëmie stijgt met afnemende nierfunctie. Toediening van spironolacton is gecontra-indiceerd bij patiënten met hyperkaliëmie en bij patiënten met 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.

Gelijktijdig gebruik van spironolacton met andere kaliumsparende diuretica (zoals triamteren en amiloride), angiotensine-converterende enzymremmers (ACE-remmers), niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, angiotensine-II-antagonisten, aldosteronblokkers, heparine, heparine met laag moleculair gewicht of andere geneesmiddelen of bij andere aandoeningen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kaliumsupplementen, een kaliumrijk dieet of zoutvervangers met kalium kan tot ernstige hyperkaliëmie leiden. Zie rubriek 4.3 voor contra-indicaties.

Gelijktijdige toediening van dit preparaat met hartglycosiden of hypotensieve middelen kan aanpassing van deze geneesmiddelen noodzakelijk maken.

Verduunningshyponatriëmie kan optreden in combinatie met andere diuretica.

Dit preparaat mag slechts met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten of patiënten met potentiële urinewegobstructie, nierinsufficiëntie of met aandoeningen die de elektrolytenbalans verstoren.

Er is gemeld dat reversibele hyperchloremische metabole acidose, meestal in samenhang met hyperkaliëmie, optreedt bij sommige patiënten met gedecompenseerde levercirrose, zelfs wanneer de nierfunctie normaal is.

Ernstige leverinsufficiëntie

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

Hyperkaliëmie bij patiënten met ernstig hartfalen

Hyperkaliëmie kan dodelijk zijn. Het is van cruciaal belang om het serumkaliumgehalte te controleren en onder controle te houden bij patiënten met ernstig hartfalen die spironolacton krijgen toegediend. De aanbevolen controle op kalium en creatinine is 1 week na aanvang van de behandeling met spironolacton of verhoging van de dosis, eenmaal per maand gedurende de eerste 3 maanden, dan eenmaal per 3 maanden gedurende een jaar en vervolgens om de 6 maanden. De behandeling moet worden stopgezet of onderbroken bij een serumkaliumconcentratie $> 5 \text{ mEq/l}$ of een serumcreatinineconcentratie $> 4 \text{ mg/dl}$ (zie rubriek 4.2).

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.

Hulpstoffen

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

Pediatrische patiënten

Kaliumsparende diuretica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij pediatrische patiënten met hypertensie en lichte nierinsufficiëntie vanwege het risico op hyperkaliëmie. (Spironolacton is gecontra-indiceerd voor pediatrische 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.

Bovendien kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

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, mefenaminezuur 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

Spironolacton kan de plasmaspiegel van mitotaan verlagen bij patiënten met bijnierschorscarcinoom die worden behandeld met mitotaan en mag niet gelijktijdig met mitotaan worden gebruikt.

Anticoagulantia

Spironolacton vermindert de werking van anticoagulantia.

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. Gelijktijdige toediening met hartglycosiden kan aanpassing van de doses van deze geneesmiddelen noodzakelijk maken.

Lithium

Door diuretica wordt de renale klaring van lithium verlaagd, waardoor er een hoog risico ontstaat op lithiumtoxiciteit. Gelijktijdig gebruik met lithiumzouten moet worden vermeden.

Carbenoxolon

Omdat carbenoxolon natriumretentie kan veroorzaken en daarom de effectieve werking van spironolacton kan verminderen, moet gelijktijdig gebruik worden vermeden.

Digoxine

Van spironolacton is aangetoond dat het de halfwaardetijd van digoxine verhoogt. Dit kan verhoogde serumdigoxinespiegels en vervolgens digitalistoxiciteit tot gevolg hebben. Bij patiënten die digoxine en spironolacton toegediend krijgen, dient de digoxine-respons niet op basis van serumdigoxine te worden gecontroleerd maar op andere wijze, tenzij is aangetoond dat de behandeling met spironolacton niet van invloed is op de digoxinetest. Indien het noodzakelijk blijkt de dosis digoxine aan te passen, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van een versterkt of verminderd effect van digoxine.

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 cortison volgens Mattingly.

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.

Noradrenaline

Spironolacton vermindert de vasculaire responsiviteit op noradrenaline. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die lokale of algehele anesthesie ondergaan terwijl ze met spironolacton worden behandeld.

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, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met spironolacton vereist.

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. Er is niet voldoende informatie over de effecten van spironolacton bij neonaten/zuigelingen. 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). Dierstudies wijzen erop dat spironolacton de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3).

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)

Soms: goedaardig borstneoplasma (mannen)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie (waaronder agranulocytose), anemie, purpura

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperkaliëmie

Soms: verstoorde elektrolytenbalans

Psychische stoornissen

Vaak: verwarde toestand

Niet bekend: libidostoornis

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid

Niet bekend: hoofdpijn, ataxie, lethargie, sufheid

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Niet bekend: maagdarmsstelselaandoening

Lever- en galaandoeningen

Soms: abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, huiduitslag

Soms: urticaria

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: spierkrampen

Nier- en urinewegstoornissen

Vaak: verhoogde serum creatinine niveaus, acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borststoornissen

Vaak: Gynecomastie*, borstpijn**

* Gynecomastie kan ontstaan in samenhang met het gebruik van spironolacton. Deze bijwerking lijkt verband te houden met zowel het dosisniveau als de duur van de behandeling en is normaal gesproken reversibel wanneer de toediening van het geneesmiddel wordt stopgezet. In zeldzame gevallen kan de vergroting van de borsten aanhouden.

** In klinische onderzoeken werden pijnlijke borsten vaker gemeld bij mannen dan bij vrouwen.

soms: menstruatiestoornis

niet bekend: impotentie

Algemene stoornissen en toedieningsplaatsstoornissen

vaak: malaise

niet bekend: geneesmiddelenkoorts

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, mentale verwardheid, duizeligheid, maculopapulaire of erythemateuze huiduitslag of diarree. Er kan dehydratie optreden.

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

Werkingsmechanisme

Spironolacton, een competitieve aldosteronantagonist, verhoogt de natriumuitscheiding terwijl het kaliumverlies in de distale niertubulus wordt verminderd. Het middel heeft een geleidelijke en langdurige werking, waarbij de maximale respons doorgaans wordt bereikt na een behandeling van twee tot drie dagen. Een combinatie van spironolacton met een conventioneel, proximaal werkend diureticum verbetert de diurese meestal zonder overmatig kaliumverlies.

Ernstige hartinsufficiëntie: RALES

De Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES studie) was een multinationale dubbelblinde studie bij 1663 patiënten met een ejectiefractie 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 ook significant, met 31% vergeleken met placebo ($p < 0,001$ -95% BI 18% - 42%).

Spironolacton verminderde ook het risico op ziekenhuisopname door cardiale oorzaken (gedefinieerd als verergerend hartfalen, angina, ventriculaire aritmieën of myocardinfarct) met 30% ($p < 0,001$; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 18-41%). De veranderingen in de NYHA-klasse waren gunstiger voor spironolacton: in de spironolacton-groep verbeterde de NYHA-klasse aan het einde van het onderzoek bij 41% van de patiënten en verslechterde deze bij 38% ten opzichte van respectievelijk 33% en 48% in de placebogroep ($p < 0,001$).

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 pediatrische 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 pediatrische patiënten. De dosisaanbevelingen voor pediatriche patiënten zijn gebaseerd op klinische ervaring en casestudy's in de wetenschappelijke literatuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onderzoek naar langdurige toediening van hoge doses spironolacton bij ratten is aangetoond dat spironolacton tumorigeen is. De significantie van deze bevindingen met betrekking tot het klinische gebruik is niet bekend.

Niet-klinische gegevens wijzen niet op teratogeniteit, maar bij konijnen is embryo-foetale toxiciteit waargenomen. Een anti-androgeen effect bij de nakomelingen van ratten heeft bezorgdheid gewekt over mogelijke nadelige effecten op de mannelijke genitale ontwikkeling. Bij vrouwelijke knaagdieren is bij klinisch relevante blootstellingen ook endocriene verstoring waargenomen. Bij volwassen ratten bleek spironolacton de oestrusperiode te verlengen en bij vrouwelijke nakomelingen die laat tijdens de dracht werden blootgesteld, werden endocriene stoornissen gezien die tot de volwassenheid voortduurden. Bij muizen remde spironolacton de ovulatie en implantatie en verlaagde het dientengevolge de vruchtbaarheid. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

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

Spironolacton Accord 25 mg filmomhulde tabletten RVG 24025

Spironolacton Accord 50 mg filmomhulde tabletten RVG 24026

Spironolacton 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 de rubrieken 4.3 t/m 4.6, 4.8 t/m 5.1 en 5.3: 29 april 2025