

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spirobene 100 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 100 mg Spironolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 143 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1. Anwendungsgebiete**

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom):

Spironolacton ist bei primärem Hyperaldosteronismus indiziert, wenn eine Operation nicht angezeigt ist.

Sekundärer Hyperaldosteronismus:

Wenn die bisherige Therapie mit Diuretika, Glykosiden oder Blutdrucksenkern nicht ausreicht oder zu Unverträglichkeiten führt.

zusätzlich bei folgenden Grundkrankheiten:

- Leberzirrhose mit Aszites und Ödemen (tritt innerhalb von 6 Tagen kein befriedigender diuretischer Effekt ein, ist die Kombination mit einem anderen Diuretikum indiziert)
- Durch Herzinsuffizienz bedingte Wasserretentionen
- Respiratorische Insuffizienz mit chronischem Cor pulmonale
- Ödeme infolge chronischer Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom)
- Als Zusatzantihypertonikum

4.2. Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Ein starres Therapieschema lässt sich nicht vorgeben, da der Behandlungsplan dem individuellen Krankheitszustand angepasst werden muss und oft vom Ausmaß des bestehenden Hyperaldosteronismus abhängt.

Folgende Hinweise können als Anhaltspunkte dienen:

Erwachsene

Primärer Hyperaldosteronismus:

- Initialtherapie: 100–200 mg Spironolacton täglich für 3–6 Tage (bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Diuretika 25 mg).
- Bei Bedarf, bei stark ausgeprägtem Hyperaldosteronismus, kann eine Dosis von bis zu 400 mg Spironolacton täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung erforderlich sein.

Leberzirrhose mit Aszites und Ödemen:

- Initialtherapie: 100 mg Spironolacton täglich für 3–6 Tage (bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Diuretika 25 mg). Bei Bedarf kann eine Dosis von bis zu 400 mg Spironolacton täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung erforderlich sein.
- Dauertherapie: 50 bis maximal 200 mg Spironolacton täglich; eine Einzeldosis von 100 mg Spironolacton soll nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Bei Herzinsuffizienz:

- Initialdosis: 25 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 12,5–25 mg). Falls nach 8 Wochen die Herzinsuffizienz weiterhin besteht und keine Hyperkaliämie aufgetreten ist, kann die Dosis auf bis zu 50 mg Spironolacton täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung erhöht werden.
- Dauertherapie: 100–200 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 50 mg).
- Bei Hyperkaliämie kann die Dosis jederzeit auf 25 mg pro Tag reduziert werden.

Respiratorische Insuffizienz mit chronischem Cor pulmonale:

- Initialtherapie: 50 mg Spironolacton täglich für 2–3 Wochen (bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Diuretika 25 mg).
- Eine Anpassung der Dosis erfolgt je nach Ansprechen der Behandlung. Bei Bedarf kann eine Dosis von bis zu 400 mg Spironolacton täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung erforderlich sein.
- Dauertherapie: 50 bis maximal 200 mg Spironolacton täglich; eine Einzeldosis von 100 mg Spironolacton soll nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Bei chronischer Nierenerkrankung:

- Zusätzliche Gabe von 25–50 mg Spironolacton täglich bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern, reduzierter Albuminurie, Proteinurie und/oder einem klinisch relevanten Protein-Kreatinin-Verhältnis (bis zu 58 %) während einer Dauertherapie (bis zu 3 Jahre).

Für die niedrigere Dosierung von Spironolacton stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten (über 65 Jahren) und Patienten mit moderat beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion

Wegen einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Dieses Risiko kann altersunabhängig erhöht sein, wenn eine Begleiterkrankung in Verbindung mit gesteigerter systemischer Wirkstoffbelastung, speziell bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, vorliegt. Eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte bei diesen drei Patientengruppen wird empfohlen (siehe Abschnitt „Kontrolle der Serumkaliumwerte“, 4.3 und 4.4).

Diabetiker

Da eine diabetische Nephropathie, eine häufige Folgeerkrankung des Diabetes, mit eingeschränkter Nierenfunktion und folglich mit einem erhöhten Risiko einer Hyperkaliämie in Verbindung stehen kann, wird bei Diabetes-Patienten eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte empfohlen (siehe Abschnitt „Kontrolle der Serumkaliumwerte“ und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder (unter 50 kg KG):

- Startdosis: 1 mg/kg KG, langsame Steigerung der Dosis bis zur adäquaten Erhaltungstherapie (3 mg/kg KG) nach Wirkungs- und Elektrolytkontrollen (Kaliumspiegel).
- Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts ist Spirobene 50 mg - Tabletten für einen Bedarf unter 50 mg pro Tag ungeeignet.

Bei Kindern und Jugendlichen über 50 kg KG:

- 50–100 mg täglich, (maximal 400 mg täglich). Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

Kontrolle der Serumkaliumwerte:

- Im ersten Jahr der Therapie: vor Start und in den Wochen 1, 4, 8, 12, 26 (nach 6 Monaten), 39 (nach 9 Monaten), 53 (nach 12 Monaten);
- in den folgenden Therapiejahren: halbjährliche Kontrollen; Hochrisikopatienten (ältere Patienten, Diabetiker, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Begleitmedikation mit Effekten auf den Kaliumspiegel) müssen engmaschiger überwacht werden!

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mit dem Frühstück oder Mittagessen unzerkaut zusammen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:

Spironolacton wird üblicherweise in Form einer Langzeittherapie eingesetzt oder bis die Ödeme abgeklungen sind.

Kinder sollen nicht länger als 30 Tage behandelt werden. Erscheint eine längere Behandlung notwendig, so ist der Nutzen gegenüber dem Risiko abzuwägen.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkaliämie (Serumkaliumwerte > 5,0 mmol/l)
- Hypovolämie und Dehydratation
- Hyponatriämie
- Kombination mit Mitotan aufgrund einer möglichen Blockade der Wirkung von Mitotan durch Spironolacton
- Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 1,8 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sowie bei Anurie oder akutem Nierenversagen
- Addison-Krise
- ACE-Hemmer und AT1-Blocker bereits kombiniert (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer Therapie mit Spironolacton ist eine regelmäßige Kontrolle des Elektrolythaushaltes und der stickstoffhaltigen harnpflichtigen Stoffe sowie der Serum-Harnsäure durchzuführen.

Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin über 1,5 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, bei Serumkaliumspiegeln von ca. 5–6 mmol/l und bei Patienten mit Disposition zu Störungen des Harnsäurestoffwechsels.

Bei Kindern und Jugendlichen muss bei einem Kaliumwert außerhalb des Normbereichs Spirobene 100 mg - Tabletten reduziert bzw. abgesetzt werden, gefolgt von engmaschigen Elektrolytkontrollen.

Die Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumzusätzen, AT1-Blockern, ACE-Hemmern, Ciclosporin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) sollte wegen der möglichen Gefahr einer schweren Hyperkaliämie nur mit besonderer Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle der Elektrolytwerte eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Substanzen (NSAID) müssen die Kaliumspiegel besonders sorgfältig überwacht werden.

Spironolacton sollte nur mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die aufgrund einer vorbestehenden Erkrankung (z. B. Diabetes mellitus) dazu neigen, eine metabolische Azidose oder eine Hyperkaliämie zu entwickeln.

Bei Patienten mit Leberzirrhose muss auf das Auftreten einer Eosinophilie geachtet werden.

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann den PSA-Wert beeinflussen. Bei einzelnen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurden während Spironolacton-Anwendung erhöhte Serum-PSA-Werte und Tumorprogression beobachtet.

Eine Behandlung mit Spironolacton kann in seltenen Fällen zu einer irreversiblen Veränderung der Stimmlage führen. Daher sollte die Verabreichung an Patienten, für die die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z. B. Lehrer, Sänger oder Schauspieler), sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen").

Bei vorbestehender Hypotonie muss der Blutdruck besonders sorgfältig überwacht werden.

Unter Spironolacton wurde keine negative Beeinflussung der Kohlenhydratstoffwechsellage beobachtet.

Es wurde über eine schwere Hautreaktion, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, im Zusammenhang mit Spironolacton berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktion hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Spironolacton unverzüglich beendet werden. Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Spironolacton diese Reaktion entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Spironolacton zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Ein leichter Eigengeruch des Wirkstoffes kann möglicherweise auftreten; Reinheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffes werden dadurch nicht beeinträchtigt.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken:

Die Anwendung von Spirobene 100 mg - Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Spirobene 100 mg - Tabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Spironolacton darf nicht in Kombination mit Mitotan angewendet werden, da es die Wirkung von Mitotan blockieren kann (siehe Abschnitt 4.3).
- Diuretika: die diuretische Wirkung kann verstärkt werden.
- Antihypertensiva: die blutdrucksenkende Wirkung kann verstärkt werden.
- Durch Spironolacton kann die Wirkung von Carbenoxolon vermindert werden.
- Bei Kombination mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID, andere Prostaglandinsynthesehemmer) besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie, außerdem kann die Wirkung von Spironolacton abgeschwächt werden.
- Die Kombination mit anderen kaliumsparenden Diuretika oder die gleichzeitige Therapie mit Kaliumsubstituenten, Ciclosporin, ACE-Hemmern, AT1-Blockern oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol

(Cotrimoxazol) kann mit einer schweren, möglicherweise lebensbedrohlichen Hyperkaliämie einhergehen.

- Kombinationen von Spironolacton mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika können zu einem akuten Nierenversagen führen.
- Eine Kombination mit ACE-Hemmern kann zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinin-Spiegels führen.
- Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.
- Die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin oder Adrenalin kann herabgesetzt sein.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Colestyramin wurde über hyperkalämische metabolische Azidosen berichtet.
- Spironolacton und Carbenoxolon (oder große Mengen von Lakritze) können ihre Wirksamkeit gegenseitig herabsetzen.
- Inhalationsanästhetika: Es kann verstärkt zu Blutdruckabfall kommen.
- Bei der Digoxinbestimmung durch Radioimmunoassay sind durch Spironolacton erhöhte Werte möglich. Als Ursache wird die Verwendung nicht ausreichend spezifischer Antikörper diskutiert. Die renale Digoxin-Clearance kann vermindert sein. In diesem Fall sollen die Serumkonzentrationen beider Arzneistoffe nur im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild interpretiert werden. Eine Reduktion der Digoxin-Dosis kann erforderlich sein. Um eine Über- oder Underdigitalisierung zu vermeiden, sind die Patienten sorgfältig zu überwachen.
- Bei der Cortisol-Bestimmung nach Mattingly kann Spironolacton zu falsch erhöhten Werten führen.
- Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie kann es zu einer Erhöhung des Lithiumblutspiegels mit Überdosierungssymptomatik kommen (Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.
- Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann bei mit Abirateron behandelten Patienten mit Prostatakarzinom zu erhöhten Konzentrationen des prostataspezifischen Antigens (PSA) führen. Die Anwendung zusammen mit Abirateron wird nicht empfohlen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spirobene 100 mg -Tabletten sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Menschen liegen über die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft keine Erfahrungen vor. In tierexperimentellen Studien wurden aber nach Verabreichung von Spironolacton in wesentlich höheren Dosen als beim Menschen empfohlenen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen beobachtet.

Spironolacton darf in der Stillzeit nicht verabreicht werden, da es mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Wenn bei stillenden Müttern eine Anwendung von Spironolacton erforderlich ist, so ist vor der Behandlung abzustillen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spironolacton kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße zu Beginn der Behandlung, wenn eine Zusatzmedikation eingeleitet wird und im Zusammenwirken mit Alkohol.

Bei starker Harnausscheidung oder zu rascher Blutdrucksenkung kann es zu Beginn der Behandlung zu Kreislaufbeschwerden wie Kopfdruck, Schwindel, Sehstörungen und Verminderung der Konzentrationsfähigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen ergeben sich hauptsächlich durch die kompetitive Hemmung der Aldosteronstimulierten Kalium-Sekretion und durch die antiandrogene Wirkung von Spironolacton. Die meisten Erscheinungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Spironolacton auftreten:

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Eosinophilie (bei Patienten mit Leberzirrhose)

Sehr selten: Agranulozytose

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Menstruationsstörungen, Hirsutismus

Selten: Amenorrhoe

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Benommenheit, Lethargie, Ataxie, Verwirrheitszustände

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Bei stark erniedrigtem Blutdruck kann es zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks kommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Gastrointestinale Störungen wie Krämpfe, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Gastritis, Magenblutungen und Ulcerationen sind möglich.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatotoxizität, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (Flush, Urticaria, erythematöse oder Lichen-planus-ähnliche Eruptionen), Alopezie

Nicht bekannt: Pemphigoid, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Osteomalazie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie (reversibel), Schmerzhaftigkeit und Spannungsgefühl der Brust

Gelegentlich: Potenzstörungen

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung des Harnsäurespiegels

Selten: Hyperkaliämie (v. a. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), Hyponatriämie (speziell nach Einnahme größerer Flüssigkeitsmengen)

Nicht bekannt: Elektrolytveränderungen mit kardialen Arrhythmien, allgemeine Muskelschwäche, Muskelverspannungen, z. B. Wadenkrämpfe, oder Schwindel, reversible Induktion oder Verschlimmerung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose, reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe bei klinisch gesunder und bei geschädigter Niere.

Soziale Umstände

Selten: Bei Mann und Frau kann es zu Stimmveränderungen wie Heiserkeit, bei Frauen Vertiefung bzw. bei Männern Erhöhung der Stimmlage kommen. Da diese Nebenwirkungen bei manchen Patienten auch nach Absetzen des Präparates nicht zurückgehen, ist die therapeutische Notwendigkeit gegenüber dem Risiko abzuwägen, insbesondere bei Berufen, bei denen die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z. B. Lehrer, Sänger oder Schauspieler).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Symptome:

Ein spezielles Vergiftungsbild ist nicht bekannt; Somnolenz und Verwirrheitszustände treten v. a. als Folge von Exsikkation und Elektrolytstörungen auf.

Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Herzstillstand) sowie EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes) können auftreten.

Therapie:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Somnolenz und Verwirrtheit schwinden in der Regel durch Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels sowie nach Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich.

Therapie der Hyperkaliämie:

Bedrohliche Hyperkaliämien müssen unverzüglich einer Intensivbehandlung zugeführt werden.

- Normalisierung des Verhältnisses zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration:

Natriumhydrogencarbonat erhöht über einen direkten Mechanismus die Kaliumaufnahme der Zelle: Infusion von 50–100 ml einer 1-molaren (8,4%igen) Natriumhydrogencarbonat-Lösung als Zusatz zu einer Trägerlösung i.v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Der KaliumEinstrom in die Zelle wird besonders durch Glucose gefördert: z. B. 200 ml einer 25%igen (1,4 mol/l) Glucoselösung und 25 I.E. Altinsulin (1 I.E. Altinsulin pro 2 g Glucose) i.v. innerhalb von 30–60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

- Elimination eines gegebenenfalls vorhandenen Kaliumüberschusses:

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristig wirkende Maßnahmen aus dem Körper eliminiert werden. Lässt sich die renale Ausscheidung nicht steigern (z. B. durch Injektion von Furosemid), sind extrarenale Eliminationswege zu wählen. Hier ist die orale Gabe von Kationen-Austauschharzen (z. B. Resonium A oder Calcium- Resonium) zu empfehlen: 1 g der Harze bindet ca. 1 mmol Kalium im Darmlumen. Das gebundene Kalium wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Lässt sich mit den oben genannten Maßnahmen keine Normalisierung der extrazellulären Kaliumkonzentration erreichen, ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse unumgänglich.

Therapie der Hyponatriämie:

Natriumchlorid-Lösung (1-molar) oder bei gleichzeitiger Azidose Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1-molar) jeweils als Zusatz zu einer Trägerlösung infundieren.

Vorsicht bei Verdünnungshyponatriämie! Hier ist Wasserrestriktion die wichtigste Maßnahme.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, kaliumsparende Mittel, Aldosteron-Antagonist, ATC-Code: C03DA01

Spironolacton hemmt kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zytoplasmatischen Rezeptor, sodass ein Eindringen in den Zellkern über den Rezeptor verhindert und die Aldosteroninduzierte Proteinsynthese unterdrückt wird. Der Hauptwirkung von Aldosteron, der Natrium-Reabsorption und der Kalium-Sekretion, wird entgegengewirkt.

Aldosteron-Rezeptoren werden renal und extrarenal, z. B. in den Speicheldrüsen und im Darm, gefunden. Spironolacton entwickelt seine Wirkung nur in Anwesenheit von endogenem oder exogenem Aldosteron. Die Wirkung wird durch erhöhte Aldosteron-Spiegel aufgehoben.

In therapeutischen Dosen wird weder die Produktion noch die Exkretion von Aldosteron vermindert.

Spironolacton hemmt die Biosynthese von Aldosteron nur in außerordentlich hohen Dosen.

Spironolacton erhöht die Natrium- und Chloridausscheidung, und weniger ausgeprägt diejenige von Kalzium. Die Kalium- und Ammoniumausscheidung sowie die Azidität des Harns werden herabgesetzt. Spironolacton senkt die renale Magnesiumausscheidung. Spironolacton führt so zu einer Steigerung der Natriurese und Diurese bei gleichzeitiger Erhaltung von Kalium und Magnesium im Organismus.

Spironolacton führt zu einer schonenden Ödemausschwemmung - auch in Fällen von Therapieresistenz gegenüber anderen Diuretika. Durch die natriuretische Wirkung kommt es außerdem zu einer langsamen und schonenden Senkung des erhöhten Blutdrucks.

Spironolacton allein angewendet entfaltet nur eine geringe diuretische Wirksamkeit. Durch zusätzliche Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika kann die Natriurese weiter gesteigert werden.

Spironolacton kann die Harnstoffkonzentration im Serum durch Senkung der glomerulären Filtrationsrate erhöhen.

Unter Spironolacton wurden keine negativen Effekte auf den Kohlehydratstoffwechsel beobachtet.

Spironolacton zeigte bei hypermineralokortikoiden Syndromen und verschiedenen Krankheiten mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus eine antihypertensive Wirkung.

Nach einer oralen Einzeldosis entwickelt sich die biochemische Wirkung nach 2–4 Stunden infolge Aldosteronantagonismus, erreicht ein Maximum nach 6–8 Stunden und dauert 16–24 Stunden an.

Der klinische Wirkungseintritt erfolgt bei kontinuierlicher Verabreichung schrittweise, mit einer maximalen Wirkung nach 2–3 Tagen oder später; in einigen Fällen wird der maximale diuretische Effekt erst nach 2 Wochen erreicht.

Spironolacton ist noch 72 Stunden nach dem Absetzen wirksam.

5.2. Pharmakokinetische EigenschaftenResorption und Verteilung

Spironolacton wird bis 400 mg fast vollständig resorbiert und stark metabolisiert.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wurde eine erhöhte Bioverfügbarkeit infolge verbesserter Resorption und Verminderung des First-Pass-Effektes von Spironolacton beobachtet.

Die Plasmaproteinbindung von Spironolacton liegt bei 88 % und die des Metaboliten Canrenon bei 99 %.

Biotransformation

Spironolacton wird hauptsächlich in der Leber und in geringerem Ausmaß in anderen Organen wie der Niere, der Nebennierenrinde und den Hoden metabolisiert. Es entstehen 80 % schwefelhaltige Metaboliten, z. B. Thiomethyl-Spirolacton IV (pharmakologisch aktiver Hauptmetabolit) und Hydroxy-Thiomethyl-Spirolacton V, sowie Canrenon (Metabolit II, durch Abspaltung der schwefelhaltigen Gruppen) und Canrenoinsäure. Bei Verabreichung einer einzelnen Dosis oder wiederholten Dosen von Spironolacton kann als Hauptmetabolit 7 α -Thiomethylspirolacton (Metabolit IV) im Serum nachgewiesen werden. Zusammen mit Spironolacton tragen 7 α -Thiomethylspirolacton (Metabolit IV), 6 β -Hydroxy-7 α -thiomethylspirolacton (Metabolit V) und Canrenoat (Metabolit II) zur antimineralokortikoiden Wirkung bei.

Steady-State-Konzentrationen von Spironolacton und seinen Metaboliten II, IV und V stellen sich im Allgemeinen nach 3-tägiger Behandlung mit 100–200 mg Spironolacton ein. Die durch die Metaboliten II, IV und V erreichten Maximalserumkonzentrationen überschreiten diejenige von Spironolacton um jeweils das 2 fache, 3–5 fache und 1,5 fache.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites wurden die Steady-State-Konzentrationen von Spironolacton und dessen Metaboliten später erreicht.

Elimination

Die Elimination von Spironolacton und seiner Metaboliten erfolgt über Niere und Leber. Nach einer oralen Einmaldosis von radioaktiv markiertem Spironolacton erscheinen innerhalb von 5–6 Tagen 20–60 % im Urin und 30–40 % im Stuhl. Unverändertes Spironolacton wurde bis jetzt im Urin nicht nachgewiesen.

Die Halbwertszeit einer Einzeldosis von Spironolacton beträgt ca. 1,3 Stunden. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten IV beträgt ca. 2,8 Stunden und jene der Metaboliten II und V ca. 10 Stunden.

Nach einer Langzeittherapie verlängern sich die Halbwertszeiten der Metaboliten II, IV und V auf bis zu ca. 15 Stunden. Es gibt keinen Hinweis einer Kumulation von Spironolacton und seiner Metaboliten bei einer Langzeittherapie.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Bei Leberinsuffizienz ist der Metabolismus von Spironolacton und seiner Metaboliten beeinträchtigt.

Bei Niereninsuffizienz kann die Ausscheidung vermindert sein. Der Metabolismus von Spironolacton ist in diesen Situationen jedoch nicht ausreichend untersucht worden. Die Clearance von Spironolacton ist bei älteren Personen langsamer als bei jüngeren. Demnach sollte für ältere Patienten die Dosierung angepasst werden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies durchgeführt. Bei chronischer Behandlung mit sehr hohen Dosen ergaben sich in der Ratte Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsen- und Hodenadenomen; vereinzelt traten Mammakarzinome auf und bei männlichen Tieren eine dosisabhängige Erhöhung der Proliferationsrate des Leberparenchyms. Diese Befunde werden aber als sekundäre Effekte zu enzymatischen Veränderungen in der Leber und einem endokrinen Ungleichgewicht angesehen. Die Effekte sind spezifisch für Ratten und sind kein Hinweis auf karzinogene Eigenschaften der Substanz.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Spironolacton zeigte im Tierexperiment keine karzinogenen oder mutagenen Wirkungen. Der Abbau des Canrenons zu den intermediär gebildeten Epoxiden, die als Auslöser für die unter hochdosierter Langzeitgabe von Kaliumcanrenoat bei Ratten vermehrt beobachteten Tumoren und Leukämien identifiziert wurden, wird durch Spironolacton und seine schwefelhaltigen Metaboliten blockiert.

Reproduktionstoxizität

Spironolacton und seine Metaboliten können die Plazentaschranke passieren. Bei Dosen, die mehrfach über den für den Menschen empfohlenen lagen, wurden bei Hunden und Ratten bei den männlichen Feten Feminisierungserscheinungen aufgrund der antiandrogenen Wirkung von Spironolacton beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Natriumcarboxymethylamylopektin

Maisstärke

Talkum

Copolyvidon

Natriumlaurylsulfat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Importland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Entsprechend der im Importland festgelegten Aufbewahrungsbedingungen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel: Blister aus PVC-/Aluminium-Folie

Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel

20 und 50 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orifarm GmbH
Fixheider Straße 4
51381 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21305-P1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.04.2021

10. STAND DER INFORMATION

12.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.