

Aldactone® 25

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldactone® 25
25 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Tablette enthält 25 mg Spironolacton.
Enthält Glucose, Lactose und Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Primärer Hyperaldosteronismus sofern nicht eine Operation angezeigt ist.
- Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell - in Abhängigkeit vom Schweregrad und dem Ausmaß der Erkrankung - festgelegt werden.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene:

Für Erwachsene stehen Darreichungsformen mit höheren Wirkstoffstärken (50 mg und 100 mg Spironolacton) zur Verfügung.
Für Erwachsene beträgt die Initialdosis 100 - 200 mg Spironolacton pro Tag über 3 - 6 Tage.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 400 mg Spironolacton pro Tag erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis sind in der Regel 50-100 mg Spironolacton bis maximal 100-200 mg Spironolacton ausreichend.

Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder beträgt die empfohlene Initialdosis 3 mg Spironolacton/kg Körpergewicht täglich über 5 Tage. Bei Bedarf kann die Dosis bis 9 mg Spironolacton/kg Körpergewicht täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung gesteigert werden. Bei Weiterbehandlung sollte die Dosis unter Erhalt der Wirkung soweit wie möglich gesenkt werden.

Da die überzogenen Tabletten Aldactone 25 nicht teilbar sind, sind diese aufgrund ihrer Größe (9,8 bis 10,4 mm lang und 4,7 bis 5,5 mm breit) für Kinder unter 6 Jahren und aufgrund der enthaltenen Wirkstoffmenge für Kinder mit einem Gewicht unter 17 kg nicht geeignet.

Art der Anwendung:

Die überzogenen Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Sie sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden. Die Notwendigkeit einer Therapie über einen längeren Zeitraum sollte periodisch überprüft werden.

Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Aldactone 25 darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Spironolacton oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie
- akutem Nierenversagen
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)

- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min bzw. Serumkreatinin zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl)
- Patienten, die als Folge ihrer Grunderkrankung zu Azidose und/oder Hyperkaliämie neigen (z.B. Patienten mit Diabetes mellitus).
- Hypotonie
- Hypovolämie und Dehydratation

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aldactone 25 und kaliumsparenden Diuretika (z.B. Amilorid, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Aldactone 25 wird daher nicht empfohlen.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist Aldactone 25 nicht nur unwirksam, sondern sogar schädlich, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 30 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit Aldactone 25 nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit Aldactone 25 sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Bicarbonat), die harnpflichtigen

Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status kontrolliert werden.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Aldactone 25 kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests verursachen (z. B. RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration).

Während der Behandlung mit Aldactone 25 sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Die Anwendung von Aldactone 25 kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Aldactone 25 als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Aldactone 25 nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz oder Lactase-Mangel sollten Aldactone 25 nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Aldactone 25 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die gleichzeitige Anwendung von Aldactone 25 und kaliumhaltigen Präparaten (z. B. Kaliumchlorid), ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels bis hin zu schweren, unter Um-

ständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

Auch die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) mit Aldactone 25 kann zu Hyperkaliämien führen.

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern, Furosemid und Spironolacton kann ein akutes Nierenversagen auftreten.

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Aldactone 25 und ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) bestehen das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2-3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermeiden.

Aldactone 25 und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen.

Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon. Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die diuretische Wirkung von Aldactone 25 abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Aldactone 25 eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aldactone 25 und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Spironolacton kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen.

Aldactone 25 kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Aldactone 25 verzögern.

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.

Spironolacton kann bei Patienten mit Nebennierenrindenkarzinom, die mit Mitotan behandelt werden, die Plasmaspiegel von Mitotan senken und sollte nicht gleichzeitig mit Mitotan angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aldactone 25 darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Spironolacton bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben Feminisierung der Genitalien männlicher Nachkommen sowie Hinweise auf endokrine Störungen bei weiblichen und männlichen Nachkommen ergeben (siehe 5.3.). Beim Menschen sind antiandrogene Wirkungen nachgewiesen worden. Spironolacton ist daher in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Zur Ausscheidung von Spironolacton in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Der pharmakologisch aktive Metabolit Canrenoat ist in der Muttermilch nachgewiesen worden (Milch-Plasma Konzentrationsverhältnis 0,7). Daher ist Spironolacton während der Stillzeit kontraindiziert. Sollte eine Behandlung dennoch erforderlich sein, muß abgestillt werden.

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Blut und Lymphsystem:

Gelegentlich: Thrombozytopenie durch Spironolacton induzierte Antikörper
 Selten: Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose, Agranulozytose
 Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Immunsystem / Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich: allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei "Haut und Unterhautzellgewebe") auftreten.

Elektrolyte und Stoffwechsel:

Unter der Gabe von Aldactone 25 treten - insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - häufig lebensbedrohliche Hyperkaliämien auf, die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkaliämischen Paralysen) und Herzrhythmusstörungen führen können. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden.

Bei der Therapie mit Aldactone 25 kann es - insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion - als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen (u. a. Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperchlorämie, Hyperkalzämie).

Infolge übermäßiger Diurese kann es zu Hypovolämie und Hyponatriämie kommen.

Eine Hyponatriämie kann insbesondere nach ausgiebiger Wasserzufuhr unter Spironolacton auftreten. Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Durst, Erbrechen, Kopf-

schmerzen bzw. Kopfdruck, Schwächegefühl, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, allgemeiner Muskelschwäche, Muskelkrämpfen (Wadenkrämpfen) sowie Herzrhythmusstörungen und Kreislaufstörungen (siehe Nebenwirkungen bei "Herz / Kreislauf") kommen. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z.B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei unregelmäßigem Pulsschlag, Müdigkeit oder Muskelschwäche (z.B. in den Beinen) muss besonders an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie gedacht werden.

Nach Einnahme von hohen Dosen wurden Lethargie und Verwirrheitszustände beobachtet.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Aldactone 25 muss insbesondere der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich. Aldactone 25 kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern. Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin) kommen.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit Aldactone 25 zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen. Daher sollten während der Therapie mit Aldactone 25 neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status regelmäßig kontrolliert werden.

Nervensystem:

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Ataxie, Schwäche, Schwindel

Stimmapparat:

Selten: Aldactone 25 kann bei Frauen zu einer Vertiefung der Stimmlage, bei Männern zu einer Erhöhung der Stimmlage führen. Stimmveränderungen können auch in Form von Heiserkeit auftreten.

Eine Veränderung der Stimmlage geht bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Aldactone 25 nicht zurück. Deshalb ist die therapeutische Notwendigkeit gegenüber

diesem Risiko abzuwägen, insbesondere bei Personen mit Berufen, in denen die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z.B. Theater-, Lehrberufe).

Herz / Kreislauf:

Infolge übermäßiger Diurese kann es aufgrund einer Hypovolämie zu Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst sowie zu orthostatischen Regulationsstörungen oder zu Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps kommen. Bei exzessiver Diurese kann es zu Dehydratation und als Folge einer Hypovolämie zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann - insbesondere bei älteren Patienten - eine erhöhte Neigung zu Thrombosen und Embolien auftreten.

Magen-Darm-Trakt:

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, gastrointestinale Krämpfe), Blutungen der Magenschleimhaut und gastrointestinale Ulcera (auch mit Blutungen)

Leber / Gallenblase / Bauchspeicheldrüse:

Sehr selten: krankhafte Veränderungen der Leber (Hepatotoxizität) mit Ansteigen der Leberenzyme und histologische nachgewiesener Hepatitis

Haut und Unterhautzellgewebe:

Gelegentlich: Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria

Sehr selten: Erythema anulare sowie Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopecie

Nicht bekannt: Pemphigoid, schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder DRESS-Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Ein Lupus erythematoses-artiges Syndrom wurde beschrieben.

Aldactone 25 kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Osteomalazie

Niere und Harnwege:

Unter Aldactone 25 kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen. Fälle von Niereninsuffizienz sind berichtet worden.

Geschlechtsorgane und Brustdrüse:

Häufig: bei Männern eine meist reversible Gynäkomastie, bei Frauen und Männern eine gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und Brustspannung

Bei Frauen kann es zu Menstruationsstörungen, in seltenen Fällen zu Mastodynie, Zwischenblutungen und Amenorrhoe, kommen. Aldactone 25 kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Gelegentlich: Potenzstörungen

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig.

Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Elektrolytstörungen

(Hyper- oder Hypokaliämie, Hyponatriämie) führen.

Ausgeprägte Flüssigkeits- und Natriumverluste können infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirrheitszuständen, Herzrhythmusstörungen, zum Kreislaufkollaps, zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z.B. AV-Block, Vorhofflimmern; Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen

(hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und zu neurologischen Störungen (schlaaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Aldactone 25 umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Aldactone 25 zu vermindern.

In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumenssubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei 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) Natriumhydrogencarbonatlösung i.v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

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

Elimination eines ggf. 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 Kalzium-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 o.g. Maßnahmen keine Normalisierung der extrazellulären Kaliumkonzentration erreichen, ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse unumgänglich.

Ein spezifisches Antidot gegen Spironolacton ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kalium sparende Mittel, Aldosteron-Antagonisten

ATC-Code: C03DA01

Spironolacton blockiert im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zytoplasmatischen Rezeptor. Aldosteron kann dadurch nicht über seinen Rezeptor in den Zellkern eindringen, wodurch die Synthese der Aldosteron induzierten Proteine unterbleibt. Damit wird der wesentlichen Aldosteronwirkung, der Natriumrückresorption und Kaliumsekretion, entgegengewirkt. Aldosteronrezeptoren werden renal sowie extrarenal, z.B. in den Speicheldrüsen und im Darm gefunden.

Spironolacton entwickelt nur in Gegenwart von endogenem oder exogenem Aldosteron eigene Aktivität. Die Wirkung kann durch ansteigende Aldosteronspiegel aufgehoben werden.

Weder die Produktion noch die Ausscheidung von Aldosteron wird in therapeutischen Dosen verringert. Nur in

extrem hoher Dosierung hemmt Spironolacton die Biosynthese des Aldosterons.

Spironolacton steigert die Natrium- und Chloridausscheidung sowie in geringem Maße die Kalziumausscheidung; reduziert werden die Kalium- und Ammoniumausscheidung sowie die Azidität des Harns. Spironolacton vermindert die renale Magnesiumausscheidung.

Bei alleiniger Anwendung hat Spironolacton nur eine geringe diuretische Wirksamkeit. Durch zusätzliche Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika kann die Natriurese weiter gesteigert werden.

Spironolacton kann über eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate die Serumharnstoffkonzentrationen erhöhen.

Ein blutdrucksenkender Effekt bei Hypermineralokortikoidsyndromen bzw. bei verschiedenen Erkrankungen mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus ist erwiesen.

Der klinische Wirkungseintritt erfolgt bei kontinuierlicher Verabreichung schrittweise mit einem Wirkungsmaximum nach 2 bis 3 Tagen oder später, ggf. kann der maximale diuretische Effekt auch erst nach 2 Wochen auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Nach oraler Gabe wird Spironolacton rasch zu etwa 73% resorbiert.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Spironolacton und Canrenon beträgt in Abhängigkeit von der Methodik 90% (Gleichgewichtsdialyse) bzw. 98% (Ultrafiltration).

Metabolismus:

Spironolacton unterliegt bei oraler Applikation einem ausgeprägten "first-pass-Effekt" und wird hauptsächlich in der Leber und in den Nieren zu 7- α -Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspirolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspirolacton metabolisiert. Die drei erstgenannten Metabolite besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26, 68 bzw. 33%.

Nach oraler Verabreichung von Spironolacton werden nach 1-2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Spironolacton und nach etwa 2 - 3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen der Metaboliten gemessen.

In niedrigen Dosierungen (50 bis etwa 200 mg) steigt die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Canrenon linear mit der Dosis an, während höhere Dosierungen zu relativ niedrigeren Konzentrationen führen, am ehesten bedingt durch eine Verminderung der enzymatischen Umwandlung von Spironolacton in seine Metabolite.

Die Steady-state-Spiegel von Canrenon liegen zwischen 50 und 188 ng/ml. Steady-state-Konzentrationen werden für Canrenon nach ungefähr 3 bis 8 Tagen nach täglicher Applikation von Spironolacton erreicht. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites werden diese erst nach 14 Tagen erreicht.

Elimination:

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend im Urin, in geringerem Ausmaß über die Galle. Der Anteil von unverändertem Spironolacton ist gering. Im Urin werden nur Metabolite gefunden, vor allem Canrenon und sein Glukuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxysulfoxid. Nach einer oralen Einmaldosis von radioaktiv markiertem Spironolacton erscheinen innerhalb von 6 Tagen 47-57% im Urin und 35-41% im Stuhl. Nach oraler Gabe von Spironolacton beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Spironolacton 1 - 2 Stunden, während die Metabolite langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7- α -Thiomethylspirolacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -thiomethylspirolacton etwa 10 Stunden.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit einer Mahlzeit ist die Resorption von Spironolacton gesteigert. Dies resultiert aus einer Zunahme der Serumkonzentration der Muttersubstanz um 50 bis 100%.

Spironolacton und seine Metabolite penetrieren die Plazentaschranke. Canrenon geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Spironolacton wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund, Affe) durchgeführt. In der Untersuchung an der Ratte zeigte sich in der hohen Dosis ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsen- und Hodenadenomen.

Es ergab sich kein Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In einer Langzeituntersuchung an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein klinisch relevantes tumorerzeugendes Potential von Spironolacton.

Feminisierende Wirkungen auf die äußeren Genitalien wurden bei den männlichen Nachkommen während der Trächtigkeit exponierter Ratten bei Tagesdosen von ca. 160 mg/kg KG beobachtet. Endokrine Störungen bei beiden Geschlechtern (Veränderungen von Hormonkonzentrationen im Plasma) wurden schon bei ca. 80 mg/kg, Verminderung der Prostatagewichte bei männlichen Jungtieren bei 40 mg/kg gefunden. Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucosesirup, Lactose-Monohydrat, Macrogol 35000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisquellstärke, Montanglykolwachs, Natriumdodecylsulfat, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Povidon K 25, Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Weißer Ton und Farbstoffe Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Eigengeruch

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blister

20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Deutschland
phone +49 30 338427-0
e-mail info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6618622.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

20.11.1996 / 13.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig