

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Spirolacton 50 Heumann

Tabletten mit 50 mg Spirolacton

Spirolacton 100 Heumann

Tabletten mit 100 mg Spirolacton

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Spirolacton 50 Heumann

Eine Tablette enthält 50 mg Spirolacton.

Spirolacton 100 Heumann

Eine Tablette enthält 100 mg Spirolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Spirolacton Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg Natrium pro Tablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Spirolacton Heumann sind weiße, runde, plane Tabletten mit Facette und einseitiger Bruchkerbe.

Spirolacton 50 Heumann

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Spirolacton 100 Heumann

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

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 beträgt die Initialdosis 1–2-mal täglich 2 Tabletten Spirolacton 50 Heumann bzw. 1 Tablette Spirolacton 100 Heumann (entsprechend 100–200 mg Spirolacton pro Tag) über 3–6 Tage.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 8 Tabletten Spirolacton 50 Heumann bzw. 4 Tabletten Spirolacton 100 Heumann (entsprechend 400 mg Spirolacton pro Tag) erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis sind in der Regel 1–2 Tabletten Spirolacton 50 Heumann bis maximal 2–4 Tabletten Spirolacton 50 Heumann bzw. 1–2 Tabletten Spirolacton 100 Heumann (entsprechend 100–200 mg Spirolacton) 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 Spirolacton/kg Körpergewicht täglich über 5 Tage. Bei Bedarf kann die Dosis bis 9 mg Spirolacton/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.

Spirolacton Heumann ist aufgrund seiner Größe für Kinder unter 6 Jahren und aufgrund der enthaltenen Wirkstoffmenge für Kinder mit einem Gewicht unter 25 kg nicht geeignet.

Art der Anwendung

Die 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 Spirolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Spirolacton Heumann darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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. Serum-Kreatinin 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 Spirolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

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

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist Spirolacton Heumann 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 Spirolacton Heumann nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit Spirolacton Heumann sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, 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.

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

Während der Behandlung mit Spirolacton Heumann sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Die Anwendung von Spirolacton Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Spirolacton Heumann als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitige Anwendung von Spirolacton 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 Umständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

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

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

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

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Spiro-lacton und ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) besteht 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.

Spiro-lacton 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 Spiro-lacton Heumann abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Spiro-lacton Heumann eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spiro-lacton und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Spiro-lacton kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen.

Spiro-lacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spiro-lacton verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spiro-lacton Heumann darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Zur Ausscheidung von Spiro-lacton 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 Spiro-lacton während der Stillzeit kontraindiziert. Sollte eine Behandlung dennoch erforderlich sein, muss abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Diese Arzneimittel können 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 und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankung des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Unter der Gabe von Spiro-lacton treten – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig lebensbedrohliche Hyperkaliämien auf, die bis zum Auftreten von Muskellähmungsercheinungen (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 Spiro-lacton 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, Hypercalciämie).

Infolge übermäßiger Diurese kann es zu Hypovolämie und Hyponatriämie kommen. Eine Hyponatriämie kann insbesondere nach ausgiebiger Wasserzufuhr unter Spiro-lacton auftreten. Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwächegefühl, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, allgemeiner Muskelschwäche, Muskelkrämpfen (Wadenkrämpfen) sowie Herzrhythmusstörungen und Kreislaufstörungen (siehe Nebenwirkungen bei „Gefäßerkrankungen“) 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 Calcium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Spiro-lacton 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. Spiro-lacton 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 Spiro-lacton zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Daher sollten während der Therapie mit Spiro-lacton neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Spiro-lacton 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 Spiro-lacton 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).

Gefäßerkrankungen

Infolge übermäßiger Diurese kann es aufgrund einer Hypovolämie zu Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst sowie zu orthostati-

schen 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Sehr selten: Erythema anulare sowie Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie
Nicht bekannt: Pemphigoid, schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) oder DRESS-Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Ein Lupus erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben.

Spironolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)
Sehr selten: Osteomalazie

Erkrankungen der Niere und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der 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. Spironolacton 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, 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 Lähmung, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelemination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systematische Aufnahme von Spironolacton 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 Volumensubstitution
- 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 Kaliumstrom 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 30–60 min. 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-Austauscharzen (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 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-Antagonist
ATC-Code: C03DA01

Spironolacton blockiert im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zytoplasmatischem 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 Calciumausscheidung; 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 Natriuresis weiter gesteigert werden. Spironolacton kann über eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate die Serumharnstoffkonzentrationen erhöhen. Ein blutdrucksenkender Effekt bei Hypermineralocorticoidsyndromen bzw. bei verschiedenen Erkrankungen mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus ist erwiesen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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).

Biotransformation

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 -Thiomethylspironolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspironolacton metabolisiert. Die drei erstgenannten Metabolite besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antiminerolocorticoide 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 geringem Ausmaß über die Galle. Der Anteil von unverändertem Spironolacton ist gering. Im Urin werden nur Metabolite gefunden, vor allem Canrenon und sein Glukoronid-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 Metaboliten langsamer ausgeschieden werden.

Die terminale Eliminationshalbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7- α -Thiomethylspironolacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspironolacton 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 Metaboliten 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 tumor erzeugendes 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 Prostata-Gewichte 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

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Povidon K25, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisters bestehend aus PVC/Alu-Folie Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten Klinikpackung mit 250 (5 x 50) Tabletten Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Spironolacton 50 Heumann: 219.00.00
Spironolacton 100 Heumann: 219.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 1979
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 23. November 2009

10. Stand der Information

10/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt