

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spironolacton AL 50
Spironolacton 50 mg pro Tablette

Spironolacton AL 100
Spironolacton 100 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Spironolacton AL 50
Jede Tablette enthält 50 mg Spironolacton

Spironolacton AL 100
Jede Tablette enthält 100 mg Spironolacton

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Runde, weiße, biplane Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

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

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 Spironolacton AL 50 bzw. 1 Tablette Spironolacton AL 100 (entsprechend 100–200 mg Spironolacton) über 3–6 Tage. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 8 Tabletten Spironolacton AL 50 bzw. 4 Tabletten Spironolacton AL 100 (entsprechend 400 mg Spironolacton) erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis sind in der Regel 1–2 Tabletten Spironolacton AL 50 bzw. ½–1 Tablette Spironolacton AL 100 (entsprechend 50–100 mg Spironolacton) bis maximal 2–4 Tabletten Spironolacton AL 50 bzw. 1–2 Tabletten Spironolacton AL 100 (entsprechend 100–200 mg Spironolacton) ausreichend. Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche:

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes sind Spironolacton AL 50 Tabletten und Spironolacton AL 100 Tabletten für die Anwendung bei Säuglingen ungeeignet.

Es stehen keine kontrollierten klinischen Studien zur Dosierung bei Neugeborenen und Kindern zur Verfügung. In medizinischen Leitlinien werden folgende Dosierungen empfohlen:

- Neugeborene: 1–2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistenstem Aszites.

- Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre: 1–3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistenstem Aszites.
- Jugendliche von 12 bis 18 Jahren: 50–100 mg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistenstem Aszites.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind mit den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Resorption von Spironolacton ist dann erheblich besser, als wenn die Tabletten nüchtern eingenommen werden.

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 AL nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Anurie,
- akutes Nierenversagen,
- schwere 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,
- Hypovolämie oder Dehydratation.

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,
- Patienten mit Diabetes mellitus),
- Hypotonie.

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

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

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten 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 Serumkaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit Spironolacton nur unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit Spironolacton sollten in regelmäßigen Abständen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Bikarbonat), 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.

Spironolacton kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z.B. RIA-Bestimmung der Digoxinserumkonzentration) verursachen.

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

Die Anwendung von Spironolacton AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Spironolacton AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton und kaliumhaltigen Präparaten (z.B. Kaliumchlorid), ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid) kann zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Auch die Kombination von nicht steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac) mit Spironolacton 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.

Werden zusätzlich zu Spironolacton blutdrucksenkende Medikamente eingesetzt,

so ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen.

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Spironolacton 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.

Spironolacton 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, Diclofenac), Salicylate sowie Phenytoin können die diuretische Wirkung von Spironolacton abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Spironolacton eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Spironolacton kann über eine Verlängerung der Digoxinhalbwertszeit zu erhöhten Digoxinplasmaspiegeln führen.

Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxinserumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spironolacton 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 Abschnitt 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 (siehe Abschnitt 5.3). Sollte eine Behandlung dennoch erforderlich sein, muss abgestellt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktions-

vermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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.

Erkrankungen 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 Spironolacton treten – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig lebensbedrohliche Hyperkaliämien auf, die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkaliämische 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 Spironolacton 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, Hyperkalcämie).

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, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwächegefühl, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, allgemeiner Muskelschwäche, Muskelkrämpfen (Wadenkrämpfen) sowie Herzrhythmusstörungen und Kreislaufstörungen 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 Ein-

nahme 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 Spironolacton 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. Spironolacton 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 Spironolacton zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Daher sollten während der Therapie mit Spironolacton 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: Spironolacton kann bei Frauen zu einer Vertiefung der Stimmlage, bei Männern zu einer Erhöhung der Stimmhöhe führen. Stimmveränderungen können auch in Form von Heiserkeit auftreten.

Eine Veränderung der Stimmhöhe geht bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Spironolacton 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).

Gefäßkrankungen

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.

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.

Ein Lupus-erythematoses-artiges Syndrom wurde beschrieben.

Spiroinolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe).

Sehr selten: Osteomalazie (Knochenweichung).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Spiroinolacton kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen. Eine verstärkte Harnproduktion kann bei Patienten mit Behinderung des Harnabflusses zu Beschwerden führen bzw. bereits bestehende Beschwerden verstärken.

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 Amenorrhö kommen. Spiroinolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Gelegentlich: Potenzstörungen.

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

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 von Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirr-

heitszuständen, 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 (schlafte Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Spiroinolacton 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 Spiroinolacton 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 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-Aus-

tauschharzen (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 Spiroinolacton ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kaliumsparende Diuretika/Aldosteron-Antagonist
ATC-Code: C03DA01

Spiroinolacton blockiert im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zyttoplasmatischen 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 Natriumreabsorption und Kaliumsekretion entgegengewirkt. Aldosteronrezeptoren werden renal sowie extrarenal, z.B. in den Speicheldrüsen und im Darm, gefunden. Spiroinolacton 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 Spiroinolacton die Biosynthese des Aldosteron.

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

Bei alleiniger Anwendung hat Spiroinolacton nur eine geringe diuretische Wirksamkeit. Durch zusätzliche Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika kann die Natriurese weiter gesteigert werden. Spiroinolacton 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 2–3 Tagen oder später; ggf. kann der maximale diuretische Effekt auch erst nach 2 Wochen auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

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

Verteilung

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

Metabolismus

Spirolacton 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 -Thiomethyl-spirolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethyl-spirolacton metabolisiert. Die drei erstgenannten Metaboliten besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralkortikoide Aktivität von 26, 68 bzw. 33%.

Nach oraler Verabreichung von Spirolacton werden nach 1–2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Spirolacton 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 Spirolacton in seine Metaboliten.

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 Spirolacton 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 Spirolacton ist gering. Im Urin werden nur Metaboliten gefunden, vor allem Canrenon und sein Glucuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxy-sulfoxid. Nach einer oralen Einmaldosis von radioaktiv markiertem Spirolacton erscheinen innerhalb von 6 Tagen 47–57% im Urin und 35–41% im Stuhl.

Nach oraler Gabe von Spirolacton beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Spirolacton 1–2 Stunden, während die Metaboliten langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Eliminations-halbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7- α -Thiomethyl-spirolacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethyl-spirolacton etwa 10 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Canrenon nach oraler Gabe von Spirolacton beträgt im Mittel etwa 25%.

Spirolacton 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 Spirolacton 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 Potenzial von Spirolacton.

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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Bliester

Spirolacton AL 50

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Spirolacton AL 100

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

38287.00.00
38287.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Oktober 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. April 2008

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin