

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spirohexal 100 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Spironolacton.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Spuren an Natrium (enthalten in Natriumdodecylsulfat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder Tablette mit Bruchrille auf einer Seite.

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)
- Respiratorische Insuffizienz mit chronischem Cor pulmonale
- Ödeme infolge chronischer Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom)
- Als Zusatzantihypertonikum

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 - max. 200 mg Spironolacton täglich; eine Einzeldosis von 100 mg Spironolacton sollte nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht 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 - max. 200 mg Spironolacton täglich; eine Einzeldosis von 100 mg Spironolacton sollte 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 ARB, reduzierter Albuminurie, Proteinurie und/oder einem klinisch relevanten Protein-Creatinin Verhältnis (bis zu 58%) während einer Dauertherapie (bis zu 3 Jahre).

Ältere Patienten (über 65 Jahre) 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

- Säuglinge und 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 sind Spirohexal 100mg-Tabletten für einen Bedarf unter 100 mg pro Tag ungeeignet.

- Bei Kindern und Jugendlichen über 50 kg KG: 50 – 100 mg täglich, (maximal 400 mg täglich).

Siehe auch 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, Diabetiker, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Begleitmedikation mit Effekten auf den Kaliumspiegel) müssen engmaschiger überwacht werden!

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind mit dem Frühstück oder Mittagessen unzerkaut zusammen mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Anwendung

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

Kinder sollten 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
- Spironolacton darf nicht in Kombination mit Mitotan angewendet werden, da es die Wirkung von Mitotan blockieren kann.
- Hyperkaliämie (Serumkaliumwerte > 5,0 mmol/l)
- Hyponatriämie
- Hypovolämie und Dehydratation
- Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 1,8 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sowie bei Anurie oder akutem Nierenversagen
- Morbus Addison oder andere Hyperkaliämie assoziierte Erkrankungen
- Gleichzeitige Anwendung von Eplerenon oder anderen kaliumsparenden Diuretika
- Schwangerschaft und Stillperiode
- ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorenblocker bereits kombiniert (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer Therapie mit Spironolacton sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion angezeigt, dies gilt besonders für ältere Patienten. Weiters ist eine regelmäßige Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (insbesondere Kalium, Natrium) und der stickstoffhaltigen harnpflichtigen Stoffe, der Serum-Harnsäure sowie des Säure-Basen-Status durchzuführen.

Risiko einer Hyperkaliämie

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

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstituenten, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, nicht-steroidalen Antiphlogistika, Heparin oder niedermolekularem Heparine oder Trimethoprim kann es zu schweren Hyperkaliämien, mit möglicherweise lebensgefährlichen Störungen der Herzfunktion kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher im Allgemeinen nicht empfohlen. Falls diese Kombinationen unbedingt erforderlich sind, sollten diese nur mit besonderer Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle der Elektrolytwerte eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
- Spironolacton sollte nur mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die dazu neigen eine metabolische Azidose oder eine Hyperkaliämie zu entwickeln (zum Beispiel ältere

Patienten, Diabetes mellitus Patienten und Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion, siehe Abschnitt 4.2)

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

Bei einigen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist, auch bei normaler Nierenfunktion, über eine reversible hyperchlorämische metabolische Azidose, im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Hyperkaliämie, berichtet worden.

Wenn sich eine Hyperkaliämie entwickelt, sollte Spironolacton abgesetzt und, falls erforderlich, Maßnahmen zur Normalisierung des Serum-Kalium-Spiegels eingeleitet werden.

Hyperkaliämie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Hyperkaliämie kann lebensbedrohlich sein. Der Serum-Kaliumspiegel muss bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz überwacht werden. Kaliumsparende Diuretika müssen vermieden werden. Orale Kaliumzusätze müssen bei Patienten mit einem Serumkaliumspiegel von über 3,5 mmol/l vermieden werden. Eine Überwachung des Kalium- und Kreatininspiegels wird eine Woche nach Beginn der Behandlung oder einer Dosiserhöhung empfohlen, dann monatlich in den ersten drei Monaten, dann viermal jährlich für ein Jahr und später halbjährlich. Die Behandlung muss bei einem Serum-Kaliumspiegel von über 5 mmol/l oder bei einem Serum-Kreatininspiegel von über 4 mg/dl ab- oder unterbrochen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin über 1,3-1,8 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min und Patienten mit Disposition zu Störungen des Harnsäure-Stoffwechsels sind sorgfältig zu überwachen.

Bei vorbestehender Hypotonie muss der Blutdruck besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose muss auf das Auftreten einer Eosinophilie geachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, Schauspieler), sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Unter Spironolacton wurde keine negative Beeinflussung der Kohlenhydratstoffwechsellaage beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen muss bei einem Kaliumwert außerhalb des Normbereichs Spirohexal reduziert bzw. abgesetzt werden, gefolgt von engmaschigen Elektrolytkontrollen.

Doping-Hinweis

Die Einnahme von Spirohexal-100 mg Tabletten kann zu positiven Ergebnissen bei Doping-Kontrollen führen.

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

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).
- Bei Anwendung von Spironolacton in Kombination mit Kaliumsubstituenten (z. B. Kaliumchlorid) mit Substanzen, die die Kaliumausscheidung vermindern (kaliumsparende Diuretika wie Triamteren oder Amilorid) oder mit ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) oder Angiotensin-II-Antagonisten (z.B. Candesartan, Valsartan) oder Ciclosporin kann es zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels bis hin zu schweren unter Umständen lebensgefährlichen **Hyperkaliämien** kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher **im Allgemeinen nicht empfohlen** (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
- Kombinationen von Spironolacton mit ACE-Hemmern und Schleifen-Diuretika können zu einem akuten Nierenversagen 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.
- Blutdrucksenkende Arzneimittel: Es ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen. Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit 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.
- Die Kombination von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Substanzen (NSAIDs wie z.B. Acetylsalicylsäure, Salicylate, Indometacin und andere Prostaglandinsynthesehemmer) mit Spironolacton kann zu Hyperkaliämien führen. Außerdem kann die Wirkung von Spironolacton abgeschwächt werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Colestyramin wurde über hyperkalämische metabolische Azidosen berichtet.
- Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.
- Spironolacton und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
- Spironolacton vermindert die Gefäßreagibilität gegenüber Noradrenalin und Adrenalin.
- Inhalationsanästhetika: Es kann verstärkt zu Blutdruckabfall kommen.
- Es kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln 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 Unterdigitalisierung zu vermeiden, sind die Patienten sorgfältig zu überwachen.
- Bei der Cortisol-Bestimmung nach Mattingly kann Spironolacton zu falsch erhöhten Werten führen.
- 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

Schwangerschaft

Spirohexal 100 mg-Tabletten dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. 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.

Stillzeit

Spironolacton darf in der Stillzeit nicht verabreicht werden, da es in 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 soweit 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

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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Gutartige Neubildungen der Brust

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie durch Spironolacton-induzierte Antikörper und Eosinophilie (bei Patienten mit Leberzirrhose), Leukopenie (einschließlich Agranulozytose)

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Menstruationsstörungen, Hirsutismus

Selten: Amenorrhoe

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Benommenheit, Lethargie, Ataxie und Verwirrtheit

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: orthostatische Regulationsstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Störungen im Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen und Durchfall sowie Blutungen der Magenschleimhaut und gastrointestinalen Ulzera

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatotoxizität mit Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautrötung, Urikaria, Erythema anulare sowie Lupus-erythematoses- und Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen sowie Alopezie

Nicht bekannt: Stevens-Johnson- Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Pemphigoid

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Osteomalazie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit nicht bekannt: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Bei Mann und Frau kann es zu gesteigerter Berührungsempfindlichkeit der Mamillen, zu Gynäkomastie bzw. Mastodynie kommen.

Gelegentlich: Potenzstörungen

Untersuchungen

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

Die Elektrolytveränderungen können sich als kardiale Arrhythmien, allgemeine Muskelschwäche, Muskelverspannungen, z.B. Wadenkrämpfe, oder Schwindel bemerkbar machen.

Eine reversible Induktion oder Verschlimmerung einer hypochlorämischen metabolischen Azidose ist möglich.

Darüber hinaus kann es - wie bei jeder diuretischen Therapie - auch unter der Therapie mit Spironolacton bei klinisch gesunder und bei geschädigter Niere zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen.

Bei stark erniedrigtem Blutdruck kann es zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks und zu orthostatischen Regulationsstörungen kommen.

Gelegentlich: Erhöhung des Harnsäurespiegels

Selten: Während einer Langzeittherapie kann eine Hyperkaliämie (v.a. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) und Hyponatriämie (speziell nach Einnahme größerer Flüssigkeitsmengen) auftreten. Die Elektrolytveränderungen können sich als kardiale Arrhythmien, hyperkaliämische Paralyse, allgemeine Muskelschwäche, Muskelverspannungen, wie z.B. Wadenkrämpfe oder Schwindel bemerkbar machen.

Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose induzieren oder verschlechtern.

Soziale Umstände

Nicht bekannt: Bei beiden Geschlechtern kann es zu Stimmveränderungen kommen (höhere Stimme bei Männern bzw. tiefere bei Frauen), die in der Regel nach Absetzen des Präparates reversibel sind. 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. Theater-, Lehrberufe).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 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 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: Aldosteron-Antagonisten; 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 Aldosteron-induzierte Proteinsynthese unterdrückt wird. Den Hauptwirkungen 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 Elimination 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 des Aldosteronantagonismus, erreicht ein Maximum nach 6 - 8 Stunden und dauert 16 - 24 Stunden an.

Die Wirkung tritt im Allgemeinen ab dem 2. Tag ein und erreicht nach 3 - 5 Tagen ihr Maximum, wobei die Wirkung nach dem Absetzen noch bis zu 72 Stunden anhalten kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption 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 %.

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.

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.

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 studiert 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 ergeben sich in der Ratte Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsen- und Hodenadenomen; vereinzelt traten Mammakarzinome auf und bei männlichen Tieren eine Dosis-abhängige 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

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Povidon K25, Natriumdodecylsulfat, Siliziumdioxid, Magnesiumstearat

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

PVC/Alu Blisterpackung mit 20 und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19819

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten