

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furo-Spirobene® - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Furosemid und 50 mg Spironolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 85,85 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen:

- Herzinsuffizienz mit Ödemen und Lungenstauung
- Aszites infolge Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose)
- Ödeme bei nephrotischem Syndrom (die Therapie der Grunderkrankung steht im Vordergrund)

Furo-Spirobene - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell – in Abhängigkeit vom Schweregrad und Ausmaß des Hyperaldosteronismus – festzulegen.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Initialbehandlung:

Die Initialdosis für Erwachsene beträgt für den Formenkreis der Herzinsuffizienz im Allgemeinen 2 Filmtabletten täglich (40 mg Furosemid und 100 mg Spironolacton*).

Bei Erkrankungen, die auf eine Leberschädigung zurückgehen, können bis zu maximal 4 Filmtabletten pro Tag erforderlich sein (maximal 80 mg Furosemid und 200 mg Spironolacton*).

Erhaltungsdosis:

Die Erhaltungsdosis beträgt nach 3 – 6 Tagen im Allgemeinen 1 – 2 Filmtabletten täglich (20 – 40 mg Furosemid und 50 – 100 mg Spironolacton*). Je nach Schwere der Erkrankung kann die Dosis auf bis zu 3 × 1 Filmtablette pro Tag gesteigert werden (60 mg Furosemid und 150 mg Spironolacton*). Diese Dosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

*) Es stehen auch Furo-Spirobene forte - Filmtabletten (entsprechend 20 mg Furosemid und 100 mg Spironolacton) zur Verfügung.

Maximale Tagesdosis: 4 Filmtabletten.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Daher wird die Anwendung für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Furosemid und Spironolacton können bei älteren Patienten unter Umständen langsamer ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) zum Frühstück oder Mittagessen eingenommen. Eine abendliche Gabe ist insbesondere in der Anfangszeit der Behandlung wegen der zu erwartenden verstärkten nächtlichen Harnausscheidung nicht zu empfehlen.

Die Dauer der Behandlung ist auf einen möglichst kurzen Zeitraum zu begrenzen.

Die Notwendigkeit einer Therapie über längere Zeit muss periodisch überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie, wenn die Patienten auf eine Therapie mit Furosemid nicht ansprechen
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche, entsprechend einem Serumkreatinin von 1,8 bis 2 mg/100 ml)
- präkomatöse und komatöse Zustände in Verbindung mit hepatischer Enzephalopathie
- Hyperkaliämie bzw. schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8)
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Patienten, die allergisch gegen Sulfonamide (z. B. Sulfonamid-Antibiotika oder Sulfonylharnstoffe) sind, können eine Kreuzsensitivität gegenüber Furosemid aufweisen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise zum Beginn der Behandlung mit Furo-Spirobene - Filmtabletten

Eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte (v. a. Kalium, Natrium, Calcium), von Bicarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie des Blutzuckers ist während der gesamten Behandlungszeit angezeigt.

Eine schwere Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko, Elektrolytstörungen zu entwickeln, oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Diarrhö oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden.

Dies erfordert möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Furo-Spirobene - Filmtabletten. Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust soll unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten. Der Harnabfluss muss bei der Behandlung jederzeit gewährleistet sein, da es sonst durch den Anstieg der Harnproduktion zu Beschwerden kommen kann.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypokaliämie
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 80 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,3 und 1,8 mg/100 ml): erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie
- Hypotonie
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet werden, z. B. Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder koronarer Herzkrankheit
- Azidose
- latenter oder manifestem Diabetes mellitus
- Gicht
- Hypoproteinämie
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Blasenentleerungsstörungen, Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Urethrastrikturen)
- nephrotischem Syndrom: wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen muss vorsichtig dosiert werden. Die Wirkung von Furosemid kann abgeschwächt und dessen Ototoxizität verstärkt werden.
- Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung (hepatorenales Syndrom)

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche bzw. Serum-Kreatinin über 1,5 mg/100 ml, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können, darf die Behandlung mit Furo-Spirobene Filmtabletten nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Bei einigen Patienten mit metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom wurde eine Tumorprogression unter Spironolacton-Therapie beobachtet. Spironolacton bindet am androgenen Rezeptor und kann den prostataspezifischen Antigenwert (PSA) erhöhen.

Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nicht steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Da die Anwendung von Furosemid zu Hypokaliämien führen kann, ist eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Karfiol, Spinat, getrocknete Früchte usw.) immer zweckmäßig.

Bei längerer Anwendung von Furosemid sollte Thiamin substituiert werden. Ein häufig beobachteter Mangel durch die verstärkte Furosemid-bedingte renale Ausscheidung bewirkt eine Verschlechterung der Herzfunktion.

Spironolacton und dessen Metabolit Canrenoat können eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z. B. Digoxin-RIA) verursachen.

Spironolacton kann Veränderungen der Stimme bewirken. Vor der Entscheidung, eine Behandlung mit Furo-Spirobene - Filmtabletten zu beginnen, muss bei Patienten, deren Stimme besonders wichtig für

deren Arbeit ist (z. B. Schauspieler, Sänger, Lehrer), besonderes Augenmerk auf diese Möglichkeit gelegt werden.

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

Gemeinsame Anwendung mit Risperidon:

In plazebokontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalität bei Patienten beobachtet, die mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %: mittleres Alter 89 Jahre; range: 75 – 97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Risperidon (3,1 %: mittleres Alter 84 Jahre; range: 70 – 96 Jahre) oder Furosemid (4,1 %: mittleres Alter 80 Jahre; range: 67 – 90 Jahre) erhielten. Eine Anwendung von Risperidon zusammen mit anderen Diuretika (v. a. Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit vergleichbaren Ergebnissen assoziiert. Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde wurde nicht identifiziert.

Vor der Anwendung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für diese Kombination oder eine gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika erfolgen. Eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die andere Diuretika in Kombination mit Risperidon anwendeten, wurde nicht festgestellt.

Unabhängig von der Behandlung war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und muss daher bei älteren dementen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht das Risiko einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.

Bei Frühgeborenen (mögliche Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis) muss die Nierenfunktion überwacht werden und eine Ultraschalluntersuchung der Nieren durchgeführt werden.

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen durch Furosemid

Wirkungsabschwächung:

- **nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure:** mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Furosemid. Bei dehydrierten bzw. hypovolämischen Patienten können NSAR zu akutem Nierenversagen führen. Furosemid kann eine Salizylattoxizität verstärken.
- **Phenytoin**
- **Sucralfat:** vermindert die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm. Die beiden Arzneimittel müssen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.
- **Aliskiren:** senkt die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Furosemid. Eine verminderte Wirkung von Furosemid könnte bei Patienten beobachtet werden, die sowohl mit Aliskiren als auch mit oralem Furosemid behandelt werden, und es wird empfohlen, hinsichtlich einer verminderten diuretischen Wirkung zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Verstärkte Wirkung:

- **Antihypertensiva, Diuretika oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential:** In Kombination mit Furosemid ist bei diesen Arzneimitteln mit einem stärkeren Blutdruckabfall zu rechnen. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion

(in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid -Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für drei Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begonnen oder die Dosis erhöht wird.

- **Anästhetika, curareartige Muskelrelaxanzien:** Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung bzw. verstärkter Blutdruckabfall.
- **orale Antikoagulanzen:** eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen kann notwendig werden.
- **Probenecid, Methotrexat** und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden: Furosemid kann deren renale Elimination verringern. Bei hochdosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch mit einem der anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen. Zugleich kann die Wirkung von Furosemid durch derartige Arzneimittel verringert werden.
- **Theophyllin**

Elektrolytstörungen:

- **Glukokortikoide, Carbenoxolon, ACTH, Salizylate, Amphothericin B, Penicillin G oder Laxanzien:** die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen (Risiko einer Hypokaliämie). Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
- **Herzglykoside:** Bei gleichzeitiger Behandlung ist zu beachten, dass bei einer sich unter Furosemid-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsade de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Nephro- und Ototoxizität:

- die Ototoxizität von **Aminoglykosiden** (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel darf nur bei zwingenden medizinischen Gründen erfolgen.
- **nephrotoxische Arzneimittel** (z. B. **Antibiotika** wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine): Furosemid kann die schädlichen Effekte verstärken und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.
- **Cisplatin:** Bei gleichzeitiger Anwendung mit Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatinbehandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.
- **Röntgenkontrastmittel:** Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung tritt unter Behandlung mit Furosemid häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

Sonstige Wechselwirkungen:

- **Antidiabetika oder pressorische Amine** (z. B. Epinephrin, Norepinephrin): Deren Wirkung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.
- **Ciclosporin A:** Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Ciclosporin.
- **Lithium:** Die gleichzeitige Gabe von Furosemid führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des

Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithiumplasmaspiegel sorgfältig zu überwachen.

- **hochdosierte Salizylate:** Die Toxizität am ZNS kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.
- **Risperidon:** Vorsicht ist erforderlich; vor der Behandlung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Kombination mit Furosemid oder die gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Levothyroxin:** Hohe Dosen von Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Trägerproteine hemmen und dadurch zu einem initial vorübergehenden Anstieg von freien Schilddrüsenhormonen führen, gefolgt von einem allgemeinen Abfall der Gesamtspiegel von Schilddrüsenhormonen. Der Schilddrüsenhormonspiegel ist zu überwachen.

Wechselwirkungen durch Spironolacton

- **nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR):** Die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika mit Spironolacton kann zu einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Blut und damit zu schwerwiegenden Hyperkaliämien führen. Die Wirkung von Spironolacton kann abgeschwächt werden.
- die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton in Kombination mit **Kaliumsalzen, Arzneimitteln, die die Ausscheidung von Kalium reduzieren, NSAR, ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten (z. B. Candesartan, Valsartan) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid)** kann zu schweren, möglicherweise lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen.
- **Carbenoxolon:** Spironolacton und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang wirken große Mengen an Lakritze vergleichbar wie Carbenoxolon.
- wenn andere **blutdrucksenkende Arzneimittel** in Kombination mit Furo-Spirobene - Filmtabletten verabreicht werden, muss mit einem verstärkten Blutdruckabfall gerechnet werden.
- **Colestyramin:** bei gleichzeitiger Gabe von Spironolacton und Colestyramin kann es im Rahmen einer Behandlung der hypochlorämischen metabolischen Azidose zu Hyperkaliämie kommen.
- **Neomycin** kann die Resorption von Spironolacton verzögern.
- über eine Verlängerung der **Digoxin**-Halbwertszeit kann es zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln kommen.
- Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der **Digoxin-Serumkonzentration** interferieren.
- Bei der Kortisol-Bestimmung nach Mattingly kann Spironolacton zu falsch erhöhten Werten 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.
- 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.

Manche Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) können die Toxizität bestimmter Wirkstoffe (z. B. Digitalispräparate und Substanzen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können) verstärken.

Es wurden einzelne Fälle beschrieben, bei denen es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kam. Eine solche Reaktion könnte auch mit Furo-Spirobene Filmtabletten auftreten. Daher wird die Anwendung von Furosemid gemeinsam mit Chloralhydrat nicht empfohlen.

Die Resorption von Spironolacton ist erhöht, wenn Furo-Spirobene Filmtabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Furo-Spirobene - Filmtabletten sind während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine ausreichenden 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.

Furosemid darf in der Schwangerschaft nur unter besonders strenger Indikationsstellung und nur kurzfristig bei absoluter medizinischer Notwendigkeit angewendet werden. Eine Behandlung während der Schwangerschaft erfordert eine Überwachung des fetalen Wachstums.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.3). Beim Feten kann dessen Urinproduktion *in utero* stimuliert werden. Weiters können bei Anwendung in der Spätschwangerschaft ototoxische Wirkungen sowie eine hypokaliämische Alkalose beim Feten entstehen.

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, weil sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum.

Falls Furosemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren angewendet werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Feten genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie werden für Furosemid diskutiert.

Stillzeit

Die Anwendung von Furo-Spirobene - Filmtabletten während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zur Ausscheidung von *Spironolacton* in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Der pharmakologisch aktive Metabolit Canrenoat ist nachgewiesen worden (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis 0,7).

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Laktation.

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

Furo-Spirobene - Filmtabletten können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern (z. B. durch starken Blutdruckabfall), dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Elektrolytstörungen, Hypovolämie und Dehydratation (v. a. bei älteren Patienten), Kreatininanstieg und Triglyzeridanstieg im Blut sowie Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Die Häufigkeiten von Furosemid wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1 387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. Wenn die Häufigkeitsangaben für dieselbe Nebenwirkung abweichend waren, dann wurde die höchste Häufigkeitsangabe zugrunde gelegt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$
Sehr selten:	$< 1/10\ 000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA- System- Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Hämokonzentra- tion	Thrombozy- topenie	Eosinophilie, Leukopenie	hämolyti- sche Anämie, aplastische Anämie, Agranulo- zytose	

Erkrankungen des Immun- systems			Juckreiz, allergische oder allergie- artige Haut- und Schleim- hautreak- tionen, Urtikaria, Hautaus- schlag, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, (bullöses) Pemphigoid, exfoliative Dermatitis, Purpura, Photo- sensitivitäts- reaktionen, lichenoid Reaktionen	schwere ana- phylaktische und anaphy- laktische Reaktionen wie anaphy- laktischer Schock		Verschlechterung oder Aktivierung eines systemi- schen Lupus erythematoses
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Elektrolyt- störungen (einschließ- lich sympto- matischer), Hypovolä- mie und De- hydratation (v. a. bei älteren Patienten), Kreatinin- anstieg im Blut, Trigly- zeridanstieg im Blut	Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypokaliämie, Anstieg von Cholesterin im Blut, Hyperurikämie und Gichtanfälle	beeinträch- tigte Gluco- setoleranz (latenter Diabetes mellitus)			Hypokalzämie, Hypomagnesi- ämie, Harnstoff- anstieg im Blut, metabolische Alkalose, Pseudo- Bartter-Syndrom; für Spironolacton: Hyperkaliämie, hyperchlorämische metabolische Azidose
Erkrankungen des Nervensystems		hepatische Enze- phalopathie bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.3)		Parästhesien, Verwirrtheit und lethargi- scher Zustand, für Spirono- lacton: Kopf- schmerzen, Ataxie, Be- nommenheit/ Schläfrigkeit		Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie), Kopf- schmerzen

Augenerkrankungen			Sehstörungen, Verstärkung einer bestehenden Myopie			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			reversible Hörstörungen, Taubheit (manchmal irreversibel)	Ohrgeräusche (Tinnitus)		
Gefäßkrankungen	Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen			Vaskulitis		Thrombose, Kreislaufbeschwerden: Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Vertiefung der Stimm-lage bei Frauen, Erhöhung der Stimm-lage bei Männern, Heiserkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Erbrechen, Diarrhö)	akute Pan- kreatitis, Blutungen der Magen- schleim- haut, gastroin- testinale Ulcera (auch mit Blutungen)	für Spironolacton: gastrointestinale Krämpfe
Leber- und Gallenerkrankungen					Cholestase, erhöhte Lebertrans- aminasen, für Spiro- nolacton: Anstieg der Leber- enzyme, Hepatitis	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					für Spironolacton: Erythema anulare, Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, AGEP (akute generalisierte exanthemische Pustulose), DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), für Spironolacton: Hirsutismus bei Frauen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					für Spironolacton: Osteomalazie	Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oft im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhtes Harnvolumen		Nierenentzündung (tubulointerstitielle Nephritis)		Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Urethrastrikose), Natriumkonzentration im Harn erhöht, Chloridkonzentration im Harn erhöht, Harnverhalten, Sekundärkomplikationen (bei Patienten mit Harnverhalten), Nephrokalzinose/Nephrolithiasis bei frühgeborenen Kindern, Nierenversagen
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						persistierender Ductus arteriosus Botalli, osteoklastische Knochenschädigung bei Neugeborenen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		für Spironolacton: gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen, Brustspannungen, Gynäkomastie (bei Männern)				für Spironolacton: Mastodynie, Menstruationsstörungen, Brustvergrößerung, Potenzstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				fieberhafte Zustände, Dehydratation		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei exzessiver Diurese kann es zu Dehydratation und als Folge einer Hypovolämie zum Kreislaufkollaps und zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann – insbesondere bei älteren Patienten – eine erhöhte Neigung zu Thrombosen auftreten. Anzeichen einer Hypovolämie können sein: Anorexie, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Druckgefühl im Kopf, Asthenie, Benommenheit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrungszustände, Kreislaufstörungen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrunde liegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Elektrolytstörungen müssen, besonders wenn sie ausgeprägt sind, korrigiert werden. Hyperurikämie (das kann zu Gichtanfällen führen).

Die Glucosetoleranz kann unter Behandlung mit Furosemid abnehmen und hyperglykämische Zustände können vorkommen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln, bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

Pseudo-Bartter-Syndrom im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitbehandlung mit Furosemid.

Zusätzlich für Spironolacton:

Die beiden Wirkstoffe üben einen entgegengesetzten Einfluss auf die Kaliumausscheidung aus. Die Serum-Kaliumkonzentration kann, besonders zu Beginn der Behandlung, abnehmen (bedingt durch das frühere Einsetzen der Wirkung von Furosemid). Im Verlauf der Therapie kann die Kaliumkonzentration wieder ansteigen (bedingt durch das spätere Einsetzen der Wirkung von Spironolacton), insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Spironolacton kann – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – eine schwere Hyperkaliämie hervorrufen, die zum Auftreten von Muskellähmungen (hyperkalämische Paralyse) und Herzrhythmusstörungen führen kann. Besonders beim Auftreten von unregelmäßigem Puls, Müdigkeit oder Muskelschwäche (z. B. in den Beinen) sollte die Möglichkeit einer Hyperkaliämie in Betracht gezogen werden.

Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern. Es kann zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen.

Im Zusammenhang mit Hypovolämie, Dehydration oder Hyperkaliämie können auch Schwindel oder Beinkrämpfe auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Nach sehr hohen Dosen können Verwirrtheit und ein lethargischer Zustand eintreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Fälle von Taubheit, zum Teil irreversibel, wurden nach der oralen oder i. v. Verabreichung berichtet.

Bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kann es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus) kommen. Eine besondere Empfindlichkeit scheint dafür bei Niereninsuffizienten oder bei Vorliegen einer Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom) vorhanden zu sein.

Gefäßerkrankungen

Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, auftreten die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst äußern.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Spironolacton 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 Furo-Spirobene - Filmtabletten 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).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen, sowie zu Nierenversagen, besonders im Zusammenhang mit herabgesetzter Nierenperfusion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Spironolacton kann allergische oder allergieähnliche Hautreaktionen (u. a. Urtikaria, Pruritus) auslösen sowie bei Frauen Hirsutismus.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Wegen seiner Ähnlichkeit mit Geschlechtshormonen kann *Spironolacton* bei Frauen und Männern zu einer gesteigerten Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und zu Brustspannung und Brustvergrößerung führen. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Bei Männern kann eine meist reversible Gynäkomastie auftreten, die von der Dauer der Therapie abhängt.

Bei Frauen wurde das Auftreten von Mastodynien oder Menstruationsstörungen, einschließlich Amenorrhö, beschrieben. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Bei Männern kann *Spironolacton* zu Potenzstörungen (erektile Dysfunktion) führen. Progression des kastrations-resistenten Prostata-Karzinoms.

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

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

Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Elektrolytstörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Ausgeprägte Flüssigkeits- und Natriumverluste können infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirrheitszuständen, zum Kreislaufkollaps, zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: z. B. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein. Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Kammerflimmern, AV-Block), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlaaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen

Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend.

Bei nur kurz zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Furo-Spirobene zu vermindern.

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

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie) muss für freien Harnabfluss gesorgt werden, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Ein spezifisches Antidot gegen Spironolacton und Furosemid ist nicht bekannt.

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

Elimination eines 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 Kationenaustauscherharzen (z. B. Resonium A oder Calcium Resonium) zu empfehlen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: High-ceiling-Diuretika und Kalium-sparende Diuretika,
ATC-Code: C03EB01

Spironolacton

Spironolacton blockiert im spärdistalen 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 aldosteroninduzierten 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 Maß 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 Natriurese weiter gesteigert werden.

Spironolacton kann über eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate die Serum-Harnstoffkonzentration erhöhen.

Ein blutdrucksenkender Effekt bei Hypermineralokortikoid-Syndromen bzw. bei verschiedenen Erkrankungen mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus ist erwiesen.

Furosemid

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirksames Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife über eine Blockierung der $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierte Natriums

betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K^+ -Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen. Neben den Verlusten an den genannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feed-back-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems.

Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

Furosemid wirkt blutdrucksenkend infolge einer gesteigerten Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spironolacton

Resorption

Nach oraler Gabe wird Spironolacton rasch resorbiert ($t_{\max}$ 1 – 2 Stunden). Spironolacton unterliegt bei oraler Applikation einem ausgeprägten „First-Pass-Effekt“ und wird zu 7- α -Thiospironolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspironolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -thiomethylspironolacton metabolisiert. Maximale Konzentrationen dieser Metaboliten treten nach etwa 2 – 3 Stunden auf. Die drei erstgenannten Metaboliten besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26, 68 bzw. 33 %.

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

Verteilung

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 Metaboliten.

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

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

Die diuretische Wirkung von Spironolacton setzt in der Regel langsam ein. Der Effekt ist etwa 2 – 3 Tage nach Therapiebeginn maximal und klingt etwa in der gleichen Zeit nach Absetzen des Arzneimittels wieder ab.

Biotransformation und Elimination

Die Elimination der Muttersubstanz erfolgt rasch ($t_{1/2}$ etwa 1 – 2 Stunden), während die Metaboliten langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Halbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20

Stunden, für 7- α -Thiomethylspironolacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -thiomethylspironolacton etwa 10 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend im Urin, in geringerem Ausmaß über die Galle. Der Anteil von unverändertem Spironolacton ist gering. Im Urin werden nur Metaboliten gefunden, vor allem Canrenon und sein Glukuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxysulfoxid.

Furosemid

Resorption

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 50 – 70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Der Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 Stunde gemessen.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Furosemid ca. 98 %. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Albumin. Sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg Körpergewicht.

Biotransformation

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig metabolisiert (ca. 10 %) und überwiegend unverändert ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal (2/3). Zu einem Drittel erfolgt sie über Galle und Fäzes.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 90 Minuten; sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

Patienten mit nephrotischem Syndrom (siehe Abschnitt 4.4):

Bei bestehendem nephrotischem Syndrom führt die reduzierte Plasmaproteinkonzentration zum Anstieg von ungebundenem, freiem Furosemid. Andererseits ist die Wirksamkeit von Furosemid bei diesen Patienten infolge der Bindung an intratubuläres Albumin und der erniedrigten tubulären Sekretion reduziert.

Furosemid ist schlecht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberversagen steigt die Halbwertszeit von Furosemid aufgrund des größeren Verteilungsvolumens um 30 % bis 90 % an. Zusätzlich gibt es in dieser Patientengruppe umfangreiche Variationen in allen pharmakokinetischen Parametern.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie, ältere Patienten:

Die Elimination von Furosemid ist aufgrund einer reduzierten Nierenfunktion bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie und älteren Patienten herabgesetzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Spironolacton

In Langzeituntersuchungen an Ratten wurden in hohen, klinisch irrelevanten Dosierungen tumorigene Effekte in Schilddrüse, Hoden, Leber und Uterus beobachtet.

Furosemid

Chronische Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden führten zu Veränderungen an den Nieren (u. a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren) bei einer 10- bzw. 20-mal so hohen Gabe im Vergleich zur Höchstdosis beim Menschen.

Konventionelle Studien bezüglich des genotoxischen und tumorerzeugenden Potentials lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Spironolacton

Feminisierende Wirkungen auf die äußeren Genitalien wurden bei den männlichen Nachkommen während der Trächtigkeit exponierter Ratten bei Tagesdosen von ca. 160 mg/kg Körpergewicht 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.

Furosemid

In Studien zur Reproduktionstoxikologie an Rattenfeten traten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie) sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium
mikrokristalline Cellulose
Copovidon
Talkum
Natriumdodecylsulfat
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Talkum
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Eudragit (E 100)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminium-Folie

20 und 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: + 43 1 97007 0
Fax-Nr.: + 43 1 97007 66
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21922

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. April 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.