Spironolacton „Agepha“-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 100 mg Spironolacton.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, runde, biplane Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Conn-Syndrom:
  Spironolacton ist bei primärem Hyperaldosteronismus indiziert, wenn eine Operation nicht möglich ist.
- Sekundärer Hyperaldosteronismus
  Wenn die bisherige Therapie mit Diuretika, Glycosiden oder Blutdrucksenkern nicht ausreicht oder zu Unverträglichkeiten führt bei folgendenGrundkrankheiten:
- Leberzirrhose mit Aszites (tritt innerhalb von 6 Tagen kein befriedigender diuretischer Efekt ein, ist die Kombination mit einem anderen Diuretikum indiziert)
- durch Herzinsuffizienz bedingte Wasserretentionen
- Respirstorische Insuffizienz mit chronischem Cor pulmonale
- Ödeme infolge chronischer Nierenerkrankungen (Nephrotisches Syndrom)
- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hängt vom Ausmaß des bestehenden Aldosteronismus ab und muss individuell ermittelt werden.

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.

Bei Herzinsuffizienz:

– Initialdosis: 25 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE- Hemmern oder AT1-Blockern 12,5-25 mg). Falls nach 8 Wochen die Herzinsuffizienz weiterhin besteht und keine Hyperkaliämie aufgetreten ist, kann die Dosis auf bis zu 50 mg Spironolacton täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung erhöht werden.
– Dauertherapie: 100-200 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 50 mg).
– Bei Hyperkaliämie kann die Dosis jederzeit auf 25 mg pro Tag reduziert 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.

Ödeme infolge chronischer Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom):

– 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).

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen über 50 kg KG:
50 – 100 mg täglich, (maximal 400 mg täglich). Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1. Bei Weiterbehandlung sollte die Dosis unter Erhalt der Wirkung soweit als möglich gesenkt werden.

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 Spironolacton „Agepha" - Tabletten für einen Bedarf unter 50 mg pro Tag ungeeignet.

Ältere Patienten 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).

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!
Spironolacton „Agepha" - Tabletten sind nicht für alle Dosierangaben geeignet.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Oral, unzerkaut mit dem Frühstück oder dem Mittagessen mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.

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 Spironolacton oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akutes Nierenversagen
- schwere Niereninsuffizienz
- Anurie
- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation sowie Hypotonie
- Spironolacton darf nicht in Kombination mit Mitotan angewendet werden, da es die Wirkung von Mitotan blockieren kann
- Addison Krise
- ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorenblocker bereits kombiniert (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (seine Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer Therapie mit Spironolacton sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion angezeigt. 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:

– Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstituenten, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten kann es zu schweren, möglicherweise lebensgefährlichen Hyperkaliämien 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.
– Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine

Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.
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 Kohlenhydratstoffwechsellage beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Doping-Hinweis

Die Einnahme von Spironolacton kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

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 (seine Abschnitt 4.3).
- Diuretika: die diuretische Wirkung kann verstärkt werden.
- Antihypertensiva: die blutdrucksenkende Wirkung kann verstärkt werden.
- Bei Kombination mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs, andere Prostaglandinsynthesehemmer) besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie, außerdem kann die Wirkung von Spironolacton abgeschwächt werden.
- Die Kombination mit anderen kaliumsparenden Diuretika oder die gleichzeitige Therapie mit Kaliumsubstituenten oder ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten oder Ciclosporin kann mit einer schweren, möglicherweise lebensbedrohlichen Hyperkaliämie einhergehen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher im Allgemeinen nicht empfohlen bzw. ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
- Kombinationen von Spironolacton mit ACE-Hemmern und Schleifen-Diuretika können zu einem akuten Nierenversagen führen.
- Eine Kombination mit ACE-Hemmern kann zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinin- Spiegels führen.
- Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.
- Die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin oder Adrenalin kann herabgesetzt sein.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Colestyramin wurde über hyperkalämische metabolische Azidosen berichtet.
- 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 Kortisol-Bestimmung nach Mattingly kann Spironolacton zu falsch erhöhten Werten führen.
- Spironolacton und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen.Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
- Inhalationsanästhetika: Es kann verstärkt zu Blutdruckabfall kommen.
- Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Spironolacton darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da antiandrogene Wirkungen beim Menschen nachgewiesen worden sind.

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 beeinträchtigen, daher ist beim Lenken von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten. Dies gilt in

verstärktem Maße zu Beginn der Behandlung, wenn eine Zusatzmedikation eingeleitet wird und in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen ergeben sich hauptsächlich durch die kompetitive Hemmung der Aldosteron- stimulierten Kalium-Sekretion und durch die antiandrogene Wirkung von Spironolacton. Die meisten Erscheinungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Eosinophilie (bei Patienten mit Leberzirrhose) Sehr selten: Agranulozytose

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Menstruationsstörungen, Hirsutismus Selten: Amenorrhoe

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Benommenheit, Lethargie, Ataxie, Verwirrtheitszustände

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Es kann zu einem unerwünschten Absinken des Blutdrucks kommen. Das Auftreten von orthostatischen Regulationsstörungen wurde beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Gastrointestinale Störungen wie Krämpfe, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Gastritis, Magenblutungen und Ulcerationen sind möglich.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatotoxizität, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (Flush, Urticaria, erythematöse oder Lichen-planus- ähnliche Eruptionen), Alopezie

Häufigkeit nicht bekannt: Pemphigoid

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Osteomalazie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

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

Selten: Bei Mann und Frau kann es zu Stimmveränderungen wie Heiserkeit, bei Frauen Vertiefung bzw. bei Männern Erhöhung der Stimmlage kommen. 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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 33207
Website: http://www.basg.gv.at/
zu melden.

4.9 Überdosierung

Bei massiver Überdosierung von Spironolacton ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften mit Hyperkaliämie und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen bzw. Hyponatriämie mit Verwirrtheit und Somnolenz zu rechnen. In einem derartigen Falle sind symptomatische Maßnahmen angezeigt.
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 von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Somnolenz und Verwirrtheit schwinden in der Regel durch Dosisreduktion oder Absetzen des Medikamentes sowie nach Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich.
Bedrohliche Hyperkaliämien müssen unverzüglich einer Intensivbehandlung zugeführt werden, gegebenenfalls ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse erforderlich.

Normalisierung des Verhältnisses zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration

Natriumhydrogencarbonat erhöht über einen direkten Mechanismus die Kaliumaufnahme der Zelle: Infusion von 1molarer (8,4%igen) Natriumhydrogencarbonatlösung i.v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).
Der Kaliumeinstrom in die Zelle wird besonders durch Glukose gefördert: z. B. 25%ige (1,4 mol/l) Glukoselösung und Altinsulin i.v. innerhalb von 30-60 min infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Elimination eines ggf. vorhandenen Kaliumüberschusses:

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristig wirkende Maßnahmen aus dem Körper eliminiert werden. Lässt sich die renale Ausscheidung nicht steigern (z. B. durch Injektion von Furosemid), sind extrarenale Eliminationswege zu wählen. Hier ist die orale Gabe von Kationen-Austauschharzen (z. B. Resonium A oder Calcium-Resonium) zu empfehlen. 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.

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: Kaliumsparende Diuretika, 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 Wir-

kung.
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 wie 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 7α- Thiomethylspirolacton (Metabolit IV) im Serum nachgewiesen werden.
Zusammen mit Spironolacton tragen 7α-Thiomethylspirolacton (Metabolit IV), 6β-Hydroxy-7α- thiomethylspirolacton (Metabolit V) und Canrenoat (Metabolit II) zur antimineralkortikoiden Wirkung bei.

Elimination

Die Elimination von Spironolacton und seiner Metaboliten erfolgt über Niere und Leber. Nach einer oralen Einzeldosis 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

Chronische und subchronische 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 Potential

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

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 KG, Verminderung der Prostata-Gewichte bei männlichen Jungtieren bei 40 mg/kg KG gefunden. Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Povidon K25, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungs-bedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Alu/PVC) zu 20, 30, 50 und 5 x 50 Stück (Bündelpackung) Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Agepha Pharma s.r.o.
SK-90301 Senec
Email: office@agepha.com

8. Zulassungsnummer

1–18984

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Mai 1990 / 17. Mai 2013

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten