

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten****Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 50 mg Spironolacton.

**Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 100 mg Spironolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

**Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite

**Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Primärer Hyperaldosteronismus, sofern nicht eine Operation angezeigt ist
- Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – in Abhängigkeit vom Schweregrad und Ausmaß der Erkrankung – festgelegt werden. Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

**Erwachsene**Für Erwachsene beträgt die **Initialdosis** 100–200 mg Spironolacton pro Tag, aufgeteilt in 1–2 Einzelgaben, über 3–6 Tage. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf maximal 400 mg Spironolacton pro Tag erhöht werden.Als **Erhaltungsdosis** sind in der Regel 50–100 mg Spironolacton bis maximal 100–200 mg Spironolacton ausreichend. Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.**Kinder und Jugendliche**Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** für die Anwendung bei Säuglingen ungeeignet.

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

- Neugeborene: 1–2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.
- Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre: 1–3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.
- Jugendliche von 12 bis 18 Jahren: 50–100 mg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistentem Aszites.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Sie sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden. Die Notwendigkeit einer Therapie über einen längeren Zeitraum sollte periodisch überprüft werden.

Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

**4.3 Gegenanzeigen****Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie
- akutem Nierenversagen
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie und Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Schwangerschaft und Stillzeit

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance zwischen 60 und 30 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl)
- Patienten, die als Folge ihrer Grunderkrankung zu Azidose und/oder Hyperkaliämie neigen (z.B. Patienten mit Diabetes mellitus)
- Hypotonie

Kalium-Ergänzung in Form von Medikamenten oder einer kaliumreichen Diät sollte im Allgemeinen nicht während der Spironolacton-Therapie durchgeführt werden. Übermäßige Kaliumaufnahme kann bei Patienten, die Spironolacton erhalten, Hyperkaliämien verursachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen (kaliumsparende Diuretika [z.B. Amilorid, Triamteren], ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika [NSAIDs], Trimethoprim/Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol]), kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/

oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** nicht nur unwirksam, sondern sogar schädlich, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird.Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 und 30 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.Bei der Therapie mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Bicarbonat), die harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status kontrolliert werden.

Alle Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollten auf Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts überwacht werden, z. B. Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, hyperchlorämische Alkalose und Hyperkaliämie. Bei Patienten, die häufiger Erbrechen oder parenteral Flüssigkeiten erhalten, ist die Bestimmung der Elektrolyte im Serum und im Urin besonders wichtig. Warnzeichen oder Symptome von Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts sind – unabhängig von der Ursache – Schwächegefühl, Benommenheit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, atonische Paralyse der Extremitäten, Hypotonie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen. Hyperkaliämien können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder übermäßiger Kaliumaufnahme auftreten und Herzrhythmusstörungen hervorrufen, die zum Tod führen können. Daher sollte während einer Spironolacton-Behandlung üblicherweise keine Nahrungsergänzung mit Kalium durchgeführt werden.

Es wurde über Patienten berichtet, bei denen eine reversible hyperchlorämische metabolische Azidose, meistens zusammen mit einer Hyperkaliämie, aufgetreten ist. Eine hyponatriämische Hyperhydratation kann hervorgerufen werden oder sich verschlechtern.

Während der Behandlung mit Spironolacton kann es zu einer vorübergehenden Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs im Blut kommen, insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden Niereneinschränkung. Spironolacton kann eine leichte Azidose verursachen.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Reninanstiegs mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

**Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z. B. RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration) verursachen.

Während der Behandlung mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Die Anwendung von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** und kaliumhaltigen Präparaten (z. B. Kaliumchlorid), ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten (z. B. Candesartan, Valsartan) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. Triamteren, Amilorid) kann zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

Auch die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** kann zu schweren Hyperkaliämien führen.

Neben diesen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann auch die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

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

Werden zusätzlich zu **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** blutdrucksenkende Arzneimittel eingesetzt, so ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen. Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** und ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) besteht das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretika-behandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermeiden.

**Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Größere Men-

gen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin), Salicylate sowie Phenytoin können die diuretische Wirkung von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

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

Es gibt mehrere Literaturberichte, dass Spironolacton oder seine Metaboliten möglicherweise mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren. Aber es wurde weder das Ausmaß noch die klinische Signifikanz dieser Beeinflussung (die gehaltsspezifisch sein kann) vollständig ermittelt.

Neomycin kann die Resorption von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** verzögern.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

**Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

Zur Ausscheidung von Spironolacton in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit Canrenoat ist in der Muttermilch nachgewiesen worden (Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis 0,7). Daher ist Spironolacton während der Stillzeit kontraindiziert. Sollte eine Behandlung dennoch erforderlich sein, muss abgestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhö-

hung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie durch Spironolacton-induzierte Antikörper

Selten: Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose, Agranulozytose

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen; auch als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)

#### Endokrine Erkrankungen

Selten: Vertiefung der Stimmlage (Frauen), Erhöhung der Stimmlage (Männer), Stimmveränderungen (auch in Form von Heiserkeit); bilden sich bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Spironolacton nicht zurück

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Lebensbedrohliche Hyperkaliämie (insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion); kann zu hyperkaliämischen Paralyse (Muskel-Lähmungserscheinungen) führen  
Hyperurikämie; kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Gelegentlich: Reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin)

Nicht bekannt: Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion); u. a. Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperchlorämie, Hypovolämie  
Hyperchlorämische metabolische Azidose

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände  
Nicht bekannt: Apathie, Lethargie

**Erkrankungen des Nervensystems**

Gelegentlich: Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schläfrigkeit, Ataxie, Schwächegefühl, Schwindel

Nicht bekannt: Müdigkeit

**Augenerkrankungen**

Nicht bekannt: Sehstörungen

**Herzerkrankungen**

Häufig: Herzrhythmusstörungen

**Gefäßerkrankungen**

Nicht bekannt: Orthostatische Regulationsstörungen oder Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps, Kreislaufstörungen, Thrombosen und Embolien (insbesondere bei älteren Patienten)

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

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

Nicht bekannt: Durst, Appetitlosigkeit

**Leber- und Gallenerkrankungen**

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

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria

Sehr selten: Makulopapulöser oder erythematöser Ausschlag, Erythema anulare, Lichen ruber planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie

Nicht bekannt: Lupus erythematodes-artiges Syndrom, Hirsutismus bei Frauen, Pemphigoid

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Osteomalazie

Nicht bekannt: Allgemeine Muskelschwäche

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt: Nierenversagen

Eine verstärkte Harnproduktion kann bei Patienten mit Behinderung des Harnabflusses zu Beschwerden führen bzw. bereits bestehende Beschwerden verstärken

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Häufig: Meist reversible Gynäkomastie, gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und Brustspannung

Gelegentlich: Potenzstörungen

Selten: Mastodynie, Menstruationsstörungen wie Zwischenblutungen und Amenorrhoe

Nicht bekannt: Impotenz

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung****Symptome einer Überdosierung**

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Elektrolytstörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie) führen. Ausgeprägte Flüssigkeits- und Natriumverluste können infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirrheitszuständen, Herzrhythmusstörungen, zum Kreislaufkollaps, zur Hämkonzentration mit Thromboseneigung und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlaife Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

**Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

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

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von **Spironolacton-ratiopharm® Tabletten** zu vermindern.

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

**Therapeutische Maßnahmen**

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Hyperkaliämie: Bedrohliche Hyperkaliämien müssen unverzüglich einer Intensivbehandlung zugeführt werden

**Normalisierung des Verhältnisses zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration**

Natriumhydrogencarbonat erhöht über einen direkten Mechanismus die Kaliumaufnahme der Zelle: Infusion von 50–100 ml einer 1 molaren (8,4 %igen) Natriumhydrogencarbonatlösung i. v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

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

**Elimination eines ggf. vorhandenen Kaliumüberschusses**

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

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

Ein spezifisches Antidot gegen Spironolacton ist nicht bekannt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Spironolacton blockiert im spärdistalen Tubulus und im Sammelrohr kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zytosolischen Rezeptor. Aldosteron kann dadurch nicht über seinen Rezeptor in den Zellkern eindringen, wodurch die Synthese der Aldosteron-induzierten Proteine unterbleibt. Damit wird der wesentlichen Aldosteronwirkung, der Natriumrückresorption und Kaliumsekretion, entgegengewirkt. Aldosteronrezeptoren werden renal sowie extrarenal, z. B. in den Speicheldrüsen und im Darm, gefunden.

Spironolacton entwickelt nur in Gegenwart von endogenem oder exogenem Aldosteron eigene Aktivität. Die Wirkung kann durch ansteigende Aldosteron-Spiegel 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 Chlorausscheidung sowie in geringem Maße die Calciumausscheidung; reduziert werden die Kalium- und Ammoniumausscheidung sowie die Azidität des Harns.



Spironolacton vermindert die renale Magnesiumausscheidung.

Bei alleiniger Anwendung hat Spironolacton nur eine geringe diuretische Wirksamkeit. Durch zusätzliche Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika kann die Natriuresis weiter gesteigert werden.

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

Ein blutdrucksenkender Effekt bei Hypermineralokortikoidsyndromen bzw. bei verschiedenen Erkrankungen mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus ist erwiesen.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

Spironolacton unterliegt bei oraler Applikation einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“ und wird hauptsächlich in der Leber und in den Nieren zu 7- $\alpha$ -Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- $\alpha$ -Thiomethylspiro-lacton bzw. 6- $\beta$ -Hydroxy-7- $\alpha$ -Thiomethylspiro-lacton metabolisiert. Die 3 erstgenannten Metaboliten besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26,68 bzw. 33 %. Nach oraler Verabreichung von Spironolacton werden nach 1–2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Spironolacton und nach etwa 2–3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen der Metaboliten gemessen.

In niedrigen Dosierungen (50 bis etwa 200 mg) steigt die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Canrenon linear mit der Dosis an, während höhere Dosierungen zu relativ niedrigeren Konzentrationen führen, am ehesten bedingt durch eine Verminderung der enzymatischen Umwandlung von Spironolacton in seine Metabolite.

Die *Steady-state*-Spiegel von Canrenon liegen zwischen 50 und 188 ng/ml. *Steady-state*-Konzentrationen werden für Canrenon nach ungefähr 3–8 Tagen nach täglicher Applikation von Spironolacton erreicht. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites werden diese erst nach 14 Tagen erreicht.

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend im Urin, in geringerem Ausmaß über die Galle. Der Anteil von unverändertem Spironolacton ist gering. Im Urin werden nur Metabolite

gefunden, vor allem Canrenon und sein Glucuronid-Ester sowie 6- $\beta$ -Hydroxysulf-oxid. Nach einer oralen Einmaldosis von radioaktiv markiertem Spironolacton erscheinen innerhalb von 6 Tagen 47–57 % im Urin und 35–41 % im Stuhl.

Nach oraler Gabe von Spironolacton beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Spironolacton 1–2 Stunden, während die Metabolite langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7- $\alpha$ -Thiomethylspiro-lacton etwa 3 Stunden und für 6- $\beta$ -Hydroxy-7- $\alpha$ -Thiomethylspiro-lacton etwa 10 Stunden.

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Spironolacton wurden an verschiedenen Tierespezies (Ratte, Hund, Affe) durchgeführt. In der Untersuchung an der Ratte zeigte sich in der hohen Dosis ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsen- und Hodenadenomen.

### Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Es ergab sich kein Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In einer Langzeituntersuchung an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein klinisch relevantes tumor erzeugendes Potenzial von Spironolacton.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Maisstärke, Talkum, Copovidon, Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterpackung  
Packung mit 20 Tabletten  
Packung mit 50 Tabletten  
Packung mit 100 Tabletten

HDPE-Flasche  
Packung\* mit 100 Tabletten

\* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten*  
2351.01.00

*Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten*  
763.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

*Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten*  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
2. Juli 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Mai 2002

*Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten*  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
12. Oktober 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. September 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt