



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spirogamma® 50
Spironolacton 50 mg; Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Spironolacton.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten
Weiße, runde Tabletten mit Bruchkerbe. 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 dem Ausmaß der Erkrankung – festgelegt werden.
Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene:

Für Erwachsene beträgt die Initialdosis 1–2 mal täglich 2 Tabletten Spirogamma® 50 (entsprechend 100–200 mg Spironolacton pro Tag) über 3–6 Tage.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 8 Tabletten Spirogamma® 50 (entsprechend 400 mg Spironolacton pro Tag) täglich erhöht werden. Als Erhaltungsdosis sind in der Regel 1–2 Tabletten Spirogamma® 50 (entsprechend 50–100 mg Spironolacton) bis maximal 2–4 Tabletten Spirogamma® 50 (entsprechend 100–200 mg Spironolacton) ausreichend.

Die Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Spirogamma® 50 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 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Spironolacton oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie
- akutes Nierenversagen
- schwere Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichter Grades (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 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

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

- Kaliumsparende Diuretika (z.B. Amilorid, Triamteren)
- Kaliumhaltige Präparate
- ACE-Hemmer.

Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spirogamma® 50 wird daher nicht empfohlen.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist Spirogamma® 50 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 ml/min und 30 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen können, sollte die Behandlung mit Spirogamma® 50 nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit Spirogamma® 50 sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-

Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Bikarbonat), die harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status kontrolliert werden.

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

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

Spirogamma® 50 kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests verursachen (z.B. RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration).

Während der Behandlung mit Spirogamma® 50 sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Die Anwendung von Spirogamma® 50 kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Spirogamma® 50 als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Spirogamma® 50 und kaliumhaltigen Präparaten (z.B. Kaliumchlorid), ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

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

Auch die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) mit Spirogamma® 50 kann zu Hyperkaliämien führen.

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

Werden zusätzlich zu Spirogamma® 50 blutdrucksenkende Arzneimittel eingesetzt, so ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen.

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Spirogamma® 50 und ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) bestehen das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2–3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt



werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermeiden.

Spirogamma® 50 und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die diuretische Wirkung von Spirogamma® 50 abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Spirogamma® 50 eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spirogamma® 50 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.

Spirogamma® 50 kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spirogamma® 50 verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spirogamma® 50 darf während der 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 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 Metabolit 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 abgestellt 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, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie durch Spironolacton induzierte Antikörper.

Selten: Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose, Agranulozytose.

Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Lebensbedrohliche Hyperkaliämie (insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkaliämischen Paralysen) und Herzrhythmusstörungen führen kann. 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 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), u. a. Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperchlorämie, Hyperkalzämie, Hypovolämie.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt, die eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern können.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Verwirrheitszustände.

Nicht bekannt: Apathie, Lethargie.

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Nicht bekannt: Müdigkeit.

Endokrine Erkrankungen:

Selten: Vertiefung der Stimmlage (Frauen), Erhöhung der Stimmlage (Männer), Stimmveränderungen (auch in Form von Heiserkeit). Eine Veränderung der Stimmlage geht bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Spirogamma® 50 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).

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Sehstörungen.

Herzkrankungen:

Häufig: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßkrankungen:

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: Krankhafte Veränderungen der Leber (Hepatotoxizität) mit Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria.

Sehr selten: Erythema anulare sowie Lichen ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie.

Nicht bekannt: Lupus erythematoses-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: 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.

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:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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



Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Elektrolytstörungen (Hyper- oder Hypokaliämie, Hyponatriämie) führen.

Ausgeprägte Flüssigkeits- und Natriumverluste können infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirrheitszuständen, Herzrhythmusstörungen, zum Kreislaufkollaps, zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und zu neurologischen Störungen (schlechte Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Spirogamma® 50 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 Spirogamma® 50 zu vermindern.

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

Therapeutische Maßnahmen

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

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

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

Elimination eines ggf. vorhandenen Kaliumüberschusses:

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristige 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 Kalzium-Resonium) zu empfehlen:

1 g der Harze bindet ca. 1 mmol Kalium im Darmlumen. Das gebundene Kalium wird mit den Fäzes ausgeschieden.

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

Ein spezifisches Antidot gegen Spironolacton ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteron-Antagonist

ATC-Code: C03DA01

Spironolacton blockiert im spätdistalen 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 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 Chlorausscheidung sowie in geringem Maße die Kalziumausscheidung; 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 Serumharnstoffkonzentrationen erhöhen.

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

Der klinische Wirkungseintritt erfolgt bei kontinuierlicher Verabreichung schrittweise mit einem Wirkungsmaximum nach 2 bis 3 Tagen oder später; ggf. kann der maxi-

male 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 bis 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- α -Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspiro-lacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspiro-lacton metabolisiert. Die drei erstgenannten Metabolite 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 bis 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 Glukuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxysulfoxid. 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- α -Thiomethylspiro-lacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspiro-lacton etwa 10 Stunden.

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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**

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat Dihydrat, Povidon K 25, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inhaber der Zulassung
Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb
AAA-Pharma GmbH
Calwer Str. 7
71034 Böblingen

Telefon: 0800/ 00 04 433
Fax: 0800/ 00 04 434
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

48829.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.01.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt