

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Spiro comp. forte-ratiopharm®
100 mg/20 mg Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbliche, runde, bikonvexe Filmtablette mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz
- Aszites infolge Leberinsuffizienz

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung sollte individuell – in Abhängigkeit vom Schweregrad und Ausmaß des Hyperaldosteronismus – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

In den ersten 3–6 Tagen wird je nach Anwendungsgebiet bis zu 4-mal täglich 1 Filmtablette verabreicht.

Als Erhaltungsdosis werden meist 1- bis 3-mal 1 Filmtablette, in der Regel 1 Filmtablette gegeben. Diese Dosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. Tag oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Spironolacton, Furosemid, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile
- Hyperkaliämie
- schwere Hypokaliämie
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie
- akutes Nierenversagen
- schwere Nierenfunktionseinschränkung (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min bzw. Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Koma und Praecoma hepaticum
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,3 und 1,8 mg/dl)
- Hypotonie
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- Azidose
- latenter oder manifestem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist erforderlich)
- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum)
- koronarer Herzkrankheit
- nephrotischem Syndrom
- Harnabflussbehinderung (z.B. bei Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstituenten, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung potenziell ototoxischer (z.B. Aminoglykoside, Cisplatin) oder nephrotoxischer Arzneimittel (z.B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) sollte unterbleiben (siehe Abschnitt 4.5).

Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** bei Kindern und Säuglingen liegen nicht vor.

Sonstige Hinweise:

Die Behandlung mit **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** erfordert eine regelmäßige Kontrolle von Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Kreatinin, des Säure-Basen-Status sowie von Harnstoff, Harnsäure und Blutzucker. Eine besonders engmaschige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z.B. durch Erbrechen, Diarrhoe oder intensives Schwitzen).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin über 1,5 mg/dl sollte die Behandlung mit **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

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

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z.B. Prostatikern) ist, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann, für

freien Harnabfluss unbedingt Sorge zu tragen.

Spironolacton kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z.B. Digoxin-RIA) verursachen.

Die Anwendung von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** 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 **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** und kaliumhaltigen Arzneimitteln, ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten (z.B. Candesartan, Valsartan) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu schweren bis letalen Hyperkaliämien führen.

In der Kombination von Spironolacton und Furosemid mit ACE-Hemmern kann ein akutes Nierenversagen eintreten.

Glukokortikoide, Carbenoxolon oder Laxanzien können bei gleichzeitiger Gabe von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** eine Hypokaliämie verursachen. Spironolacton kann die Wirkung von Carbenoxolon vermindern.

Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** verstärkt werden. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock wurden bei Kombination von Furosemid mit ACE-Hemmern beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) sowie Probenecid und Acetylsalicylsäure können die diuretische Wirkung von **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** abschwächen. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika mit Spironolacton kann zu Hyperkaliämien führen.

Eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie erhöht die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber Digitalis. Entsprechende Elektrolytverluste unter der Therapie mit

Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten können daher bei gleichzeitiger Anwendung von Herzglykosiden zu einer verstärkten Wirkung der Herzglykoside führen.

Spironolacton kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen.

Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.

Die potenziell ototoxische Wirkung von Aminoglykosiden (Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) oder Cisplatin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden. Dabei auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Furosemid kann die potenziell nephrotoxische Wirkung bestimmter Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Die Wirkung von Antidiabetika oder pressorischen Aminen (z. B. Epinephrin, Norpinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid vermindert sein.

Die Wirkung von Theophyllin oder curareartigen Muskelrelaxanzien kann durch Furosemid verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Furosemid und Lithium kann über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardi- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums führen.

Die Toxizität hochdosierter Salicylate kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

Die zeitgleiche Einnahme von Furosemid und Sucralfat ist zu vermeiden, da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da für den Wirkstoff Spironolacton antiandrogene Wirkungen beim Menschen nachgewiesen sind (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Stillzeit darf **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** nicht angewendet werden, bzw. es sollte abgestellt werden, da der Wirkstoff Furosemid in die Muttermilch übergeht und die Laktation hemmt.

Zur Ausscheidung von Spironolacton in die Muttermilch liegen keine Daten vor, jedoch ist der Hauptmetabolit Canrenoat nachgewiesen worden (Milch/Plasma Konzentrationsverhältnis 0,7; siehe Abschnitt 5.2).

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta und damit das intrauterine Wachstum beeinträchtigen. Falls **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** dennoch bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Mutter gegeben werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Feten genau zu überwachen.

Eine Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert.

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
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

Spironolacton

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Unter der Therapie mit Spironolacton kann bei Patienten mit Leberzirrhose selten eine Eosinophilie auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Unter der Gabe von Spironolacton als Monosubstanz werden – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig Hyperkaliämien beobachtet, die bis zum Auftreten hyperkaliämischer Paralysen führen können.

Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose induzieren oder verschlechtern.

Erkrankungen des Nervensystems

Unter Spironolacton kann gelegentlich eine Ataxie auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In sehr seltenen Fällen kann **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** zu Stimmveränderungen in Form von Heiserkeit oder bei Frauen zur Vertiefung bzw. bei Männern zur Erhöhung der Stimmhöhe führen. Da die Veränderung der Stimmhöhe bei einigen Patienten auch nach

Absetzen des Präparates nicht zurückgeht, ist die Notwendigkeit einer Therapie mit **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** – insbesondere bei Berufen, in denen der Stimme eine besondere Bedeutung zukommt (z. B. Theater- und Lehrberufe) – gegenüber diesem Nebenwirkungsrisiko abzuwägen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unter Spironolacton wurden gastrointestinale Krämpfe beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Hepatotoxizität mit Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis sind unter Spironolacton in Einzelfällen beschrieben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Unter der Therapie mit Spironolacton sind in Einzelfällen Urtikaria, Erythema anulare sowie Lichen ruber planus-ähnliche Hautveränderungen beschrieben worden. Es sind nach Spironolactongabe Einzelfälle von Alopezie beschrieben worden.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Es sind nach Spironolactongabe Einzelfälle von Osteomalazie beschrieben worden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Bei Frauen können gelegentlich Menstruationsstörungen und Hirsutismus, bei Männern Potenzstörungen auftreten.

Spironolacton kann wegen seiner chemischen Ähnlichkeit mit Geschlechtshormonen bei Mann und Frau zu gesteigerter Berührungsempfindlichkeit der Mamillen und Gynäkomastie bzw. Mastodynie führen.

Furosemid

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig kommt es zu einer Hyperurikämie. Diese kann bei prädisponierten Patienten Gichtanfälle auslösen.

Hyperglykämien kommen häufig unter der Behandlung mit Furosemid vor. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Furosemid kann über erhöhte renale Calciumverluste zu einer Hypokalzämie führen. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten wurde als Folge einer Hypomagnesiämie unter Furosemid in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Bei längerdauernder Therapie mit **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** kann es – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – zu Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt kommen. Vorwiegend auftretende Elektrolytstörungen sind Hyperkaliämien und Hyponatriämien. Zu Behandlungsbeginn kann es infolge übermäßiger Kaliumausscheidung zur Hypokalzämie kommen. Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich. Daher sind regelmäßige Kontrollen der

Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium) angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Hypovolämie und Hyponatriämie infolge übermäßiger Diurese kann zu Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche- und Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Apathie, Wadenkrämpfen, Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps, orthostatischen Regulationsstörungen, Sehstörungen und in extremen Fällen zu Dehydratation sowie als Folge einer Hämokonzentration zu erhöhter Thromboseneigung führen.

Als Folge der Elektrolytstörungen kann es zu Müdigkeit, Benommenheit, Muskelschwäche und Herzrhythmusstörungen kommen. Nach Verabreichung hoher Dosen wurden Lethargie und Verwirrheitszustände beobachtet.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhoe) kann zu Behandlungsbeginn als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußert. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Ein Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden, der sich bei Dauermedikation in der Regel innerhalb eines halben Jahres wieder zurückbildet, ist möglich.

Vorübergehend kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Hörstörungen nach Furosemid sind selten und meist reversibel. Mit dieser Möglichkeit ist vor allem bei zu schneller i.v.-Injektion, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz, zu rechnen.

Herzerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich treten Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation) auf; Magenulzera (auch mit Blutungen) sind selten beschrieben.

Es liegen Einzelbeobachtungen von akuter Pankreatitis vor, an denen eine mehrwöchige Behandlung mit Furosemid ursächlich beteiligt zu sein scheint.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Frühgeborenen, die mit Furosemid behandelt wurden, wurde die Entwicklung einer Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose beschrieben.

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. Prostatahyperplasie, Hydronephrose,

Ureterstenose) können durch Furosemid auftreten bzw. verschlechtert werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich können allergische Reaktionen auftreten. Diese können als Hautreaktionen (z. B. Rötung, Juckreiz, bullöse Exantheme, Purpura, Erythema exsudativum multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität), Arzneimittelfieber, Vaskulitis, interstitielle Nephritis, Leukopenie, Thrombozytopenie oder hämolytische Anämie, selten als aplastische Anämie oder Agranulozytose in Erscheinung treten. Ein Lupus-erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben.

Ein anaphylaktischer Schock ist selten und bisher nur nach intravenöser Anwendung von Furosemid beobachtet worden.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der 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, zum Kreislaufkollaps, zur Hämokonzentration mit Thrombose und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Zu den klinischen Symptomen der Hyperkaliämie gehören Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen (AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Herzstillstand) sowie EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes). Eine Hyperkaliämie kann weiterhin zu Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlaflähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit **Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten** 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

Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten zu vermindern. In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden. Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. Prostatikern) ist, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann, für freien Harnabfluss unbedingt Sorge zu tragen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
Bei gleichzeitiger Azidose Natriumhydrogencarbonat-Lösung jeweils als Zusatz zu einer Trägerlösung infundieren. Vorsicht bei der Verdünnungshyponatriämie, hier ist Wasserrestriktion die wichtigste Maßnahme.
- 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 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-Austauscherharzen (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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteron-Antagonisten und High-ceiling-Diuretika
ATC-Code: C03ED01

Spironolacton

Spironolacton blockiert kompetitiv die Bindung von Aldosteron an dessen zytoplasmatischen 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 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-Harnstoffkonzentrationen erhöhen.

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

Furosemid

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten 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 Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Die blutdrucksenkende Wirkung ist in erster Linie eine Folge der Blutvolumenabnahme. Bei Herzinsuffizienz führt Furosemid akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapa-

zitätsgefäße. Voraussetzung für diese Wirkung ist eine ausreichende Nierenfunktion.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spironolacton

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 3 erstgenannten Metaboliten besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26, 68 bzw. 33 %.

In niedrigen Dosierungen (50 bis etwa 200 mg) steigt die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve 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 Plasmaproteinbindung von Spironolacton und Canrenon beträgt in Abhängigkeit von der Methodik 90 % (Gleichgewichtsdialyse) bzw. 98 % (Ultrafiltration).

Die Elimination der Muttersubstanz erfolgt rasch ($t_{1/2}$ ca. 1–2 Stunden), während die Metabolite 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. Im Urin werden nur Metaboliten gefunden, vor allem Canrenon und sein Glukuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxysulfoxid.

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

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.

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

Furosemid

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60–70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Ein Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden.

Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 60 Minuten gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 95 %; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG (bei Neugeborenen 0,8 l/kg KG).

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

mination erfolgt zu $\frac{2}{3}$ renal, zu $\frac{1}{3}$ über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 60 Minuten; sie verlängert sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf etwa 3 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Spironolacton

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxikologie

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.

Für den Menschen liegen über die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Furosemid

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Furosemid induziert in hohen, zytotoxischen Konzentrationen genetische Veränderungen in Säugerzellen *in vitro*. *In-vivo*-Tests an Tieren verliefen negativ. Die *In-vitro*-Befunde werden als nicht bedeutsam für therapeutische Dosisbereiche angesehen.

Reproduktionstoxikologie

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. Im Feten kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet.

Untersuchungen an Neugeborenen von Ratten, die an den Tagen 7–11 und 14–18 der Trächtigkeit mit einer Dosis von 75 mg/kg KG Furosemid behandelt wurden, haben eine verminderte Zahl von differenzierten Glomeruli gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104); Titan-
dioxid (E 171); Basisches Butylmethacry-
lat-Copolymer (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des
Verfalldatums nicht mehr angewendet wer-
den.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Filmdoubletten

Packung mit 50 Filmdoubletten

Packung mit 100 Filmdoubletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

2153.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juli 1984

Datum der Verlängerung der Zulassung:
21. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten

Für *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 1980 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 10 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	0,616 ± 0,111	0,61 ± 0,08
t_{\max} [h]	1,10 ± 0,21	1,15 ± 0,24
AUC [h × µg/ml]	2,367 ± 0,579	2,38 ± 0,47

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1.

Pharmakokinetische Parameter der Summen aus Canrenon und Canrenoinsäure nach Einmalgabe von 1 Tablette *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	215 ± 35	213 ± 21
t_{\max} [h]	2,60 ± 0,52	2,40 ± 0,52
AUC [h × ng/ml]	3549 ± 481	3691 ± 836

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Furosemid $100 \pm 24,4 \%$ und für die Summe aus Canrenon und Canrenoinsäure $96 \pm 13,0 \%$ (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max}

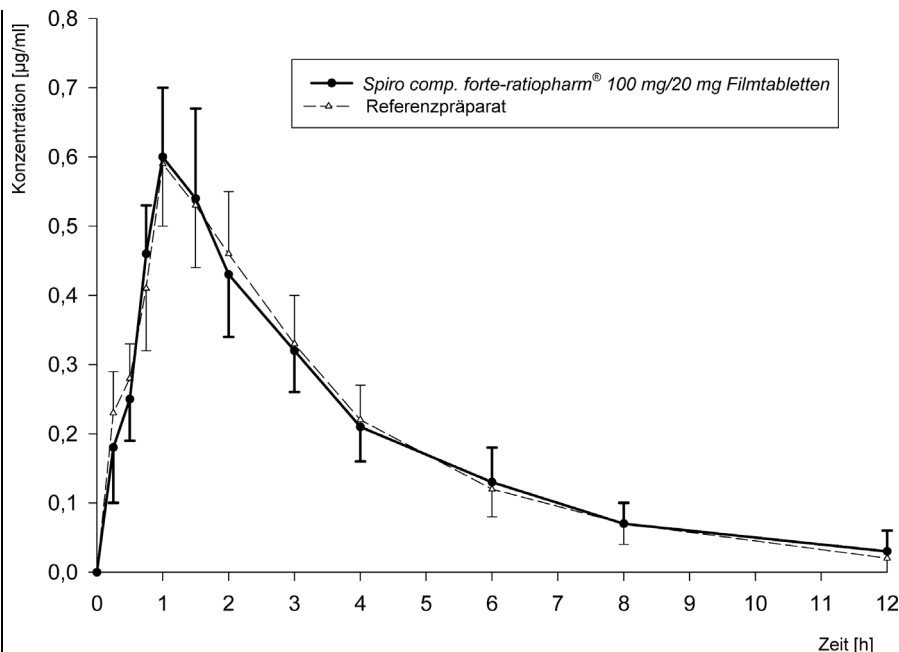


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* bzw. Referenzpräparat.

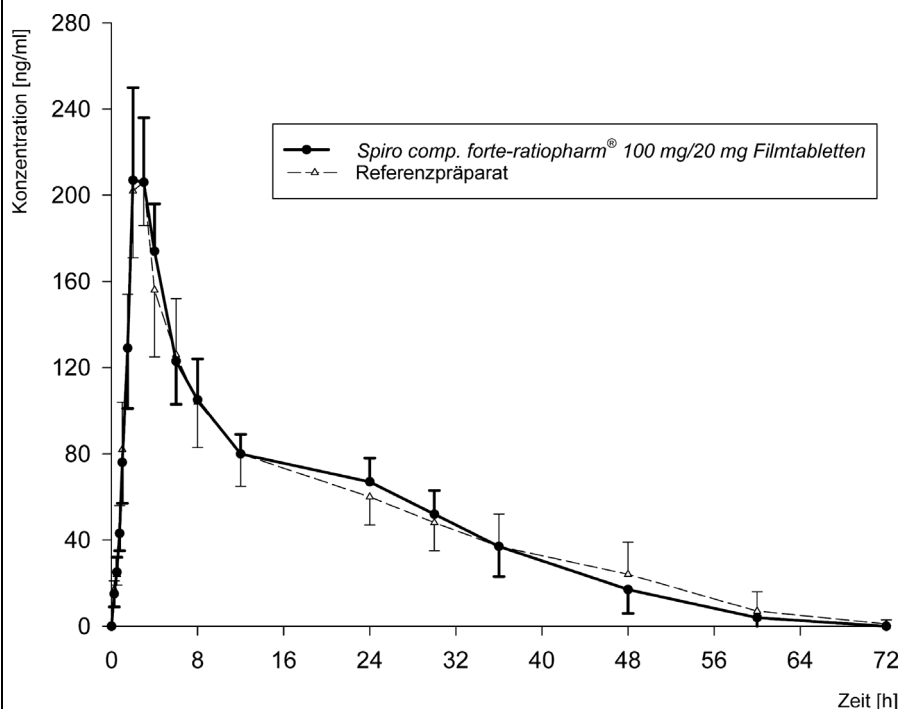


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von der Summe aus Canrenon und Canrenoinsäure nach Einmalgabe von 1 Tablette *Spiro comp. forte-ratiopharm® 100 mg/20 mg Filmtabletten* bzw. Referenzpräparat.

dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.