

Spiro-CT 50 mg/100 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiro-CT 50 mg Tabletten

Spiro-CT 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Spiro-CT 50 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Spironolacton.

Spiro-CT 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

Spiro-CT 50 mg Tabletten

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

Spiro-CT 100 mg Tabletten

Weiß, 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 **Spiro-CT 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

Spiro-CT 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 m² 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 leichter 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 **Spiro-CT 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 m²

Körperoberfläche sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit **Spiro-CT Tabletten** nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit **Spiro-CT 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.

Spiro-CT Tabletten kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z. B. RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration) verursachen.

Während der Behandlung mit **Spiro-CT Tabletten** sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

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

Spiro-CT 50 mg/100 mg Tabletten

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Spiro-CT 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 **Spiro-CT 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 **Spiro-CT 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 **Spiro-CT Tabletten** blutdrucksenkende Arzneimittel eingesetzt, so ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen.

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit **Spiro-CT 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 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.

Spiro-CT Tabletten und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Größere Mengen von Lakritz wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Spiro-CT Tabletten** und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Spironolacton kann über eine Verlänge-

rung 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 **Spiro-CT Tabletten** verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spiro-CT 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 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

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 Stimm lage (Frauen), Erhöhung der Stimm lage (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 (Muskellähmungserscheinungen) 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, Hyperkalzämie, 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.

Spiro-CT 50 mg/100 mg Tabletten

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 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: 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 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 Elektrolystörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, 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 neurologischen Störungen (schlaflähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit **Spiro-CT 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 **Spiro-CT 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 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 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 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 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 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.

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.

Spiro-CT 50 mg/100 mg Tabletten

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- α -Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspiro-lacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -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- 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

Chronische Toxizität/subchronische

Toxizität

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes

Potenzial

Es ergab sich kein Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In einer Langzeituntersuchung an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein klinisch relevantes tumorerzeugendes 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

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Spiro-CT 50 mg Tabletten
6520573.00.00

Spiro-CT 100 mg Tabletten
2351.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Spiro-CT 50 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Juni 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Juni 2010

Spiro-CT 100 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Juli 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Spiro-CT 50 mg und 100 mg Tabletten

Spiro-CT 50 mg Tabletten

Für **Spiro-CT 50 mg Tabletten** wurde im Jahr 1995 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Canrenon (aktiver Metabolit von Spironolacton) nach Einmalgabe von 1 Tablette **Spiro-CT 50 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Spiro-CT 50 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	90,99 ± 39,06	83,20 ± 38,55
t_{max} [h]	2,72 ± 0,91	3,44 ± 1,16
AUC [h × ng/ml]	881,07 ± 465,92	846,20 ± 441,26

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Spiro-CT 50 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 104,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Spiro-CT 100 mg Tabletten

Für **Spiro-CT 100 mg Tabletten** wurde im Jahr 1994 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Canrenon (aktiver Metabolit von Spironolacton) nach Einmalgabe von 1 Tablette **Spiro-CT 100 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Spiro-CT 100 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	210,92 ± 50,06	189,67 ± 55,15
t_{max} [h]	2,46 ± 0,62	3,83 ± 1,25
AUC [h × ng/ml]	2673,57 ± 770,46	2531,43 ± 799,44

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

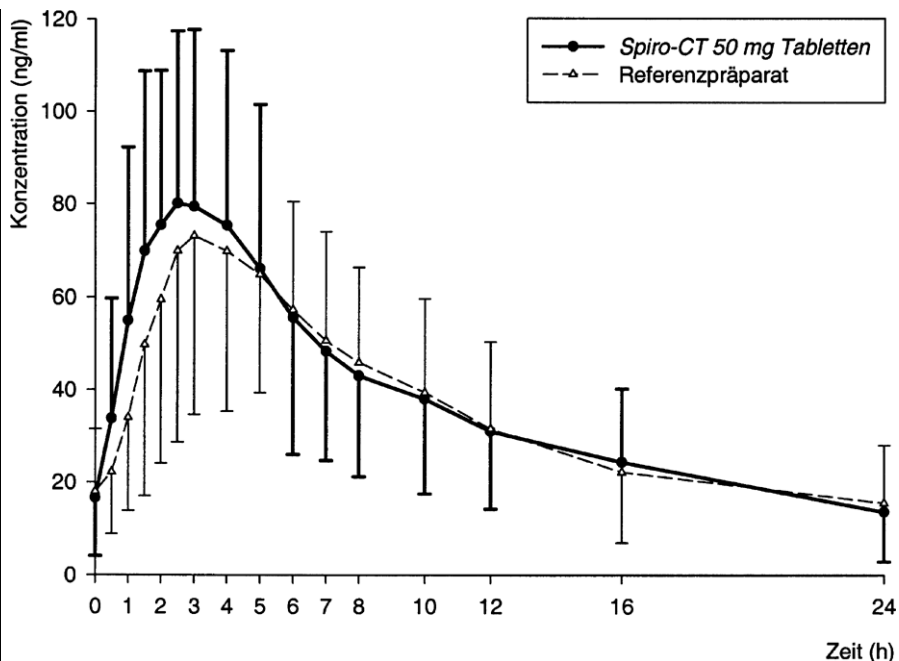


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Canrenon (aktiver Metabolit von Spironolacton) nach Einmalgabe von 1 Tablette **Spiro-CT 50 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

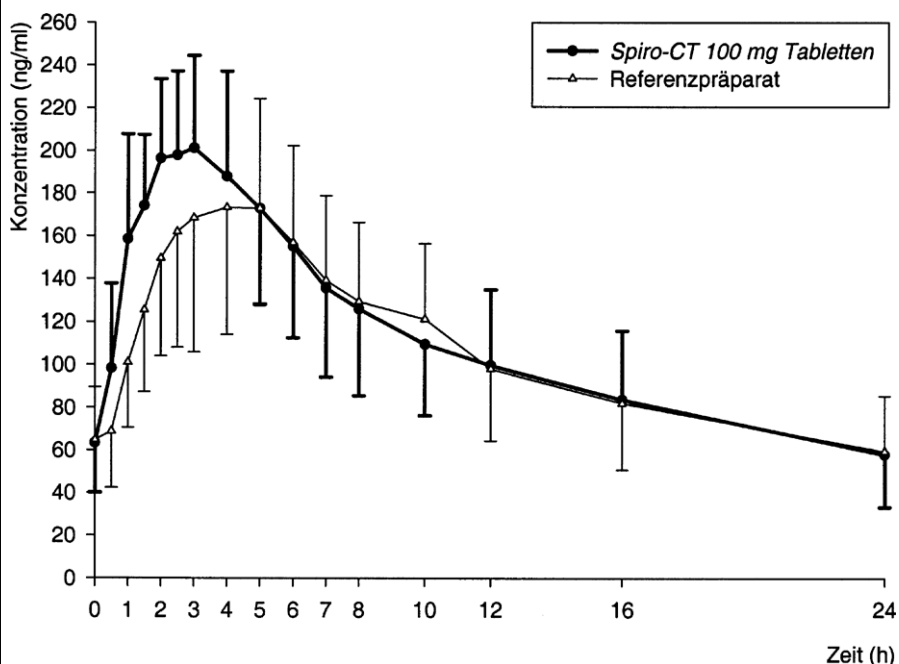


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Canrenon (aktiver Metabolit von Spironolacton) nach Einmalgabe von 1 Tablette **Spiro-CT 100 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Spiro-CT 100 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 105,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.