

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spironolacton Sandoz® 100 mg Tabletten

Wirkstoff: Spironolacton

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Kaliumsparendes Diuretikum;
Aldosteron-Antagonist

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Tablette Spironolacton Sandoz 100 mg enthält
100 mg Spironolacton.

3.3 Sonstige Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, Magnesiumstearat, Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Povidon K 25, hochdisperses Siliciumdioxid

4. Anwendungsgebiete

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

5. Gegenanzeigen

Spironolacton Sandoz 100 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Spironolacton oder einen der sonstigen Bestandteile
- Anurie
- akutem Nierenversagen
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche bzw. bei einem Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstituenten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher im allgemeinen nicht empfohlen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Spironolacton Sandoz 100 mg sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da antiandrogene Wirkungen beim Menschen nachgewiesen worden sind. Untersuchungen am Tier haben Feminisierung der Genitalien männlicher Nach-

kommen sowie Hinweise auf endokrine Störungen bei weiblichen und männlichen Nachkommen ergeben.

Zur Ausscheidung von Spironolacton in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Der Hauptmetabolit Canrenoat ist nachgewiesen worden (Milch/Plasma Konzentrationsverhältnis 0,7) (siehe auch Punkt 13.2).

6. Nebenwirkungen

Häufig tritt bei Männern eine reversible Gynäkomastie auf. Bei Frauen wurde das Auftreten von Mastodynie, Zwischenblutungen und Amenorrhoe beschrieben. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig. Spironolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus und einer Vertiefung der Stimmfarbe, bei Männern zu einer Erhöhung der Stimmfarbe und zu Impotenz führen.

Häufig treten — insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion — bedrohliche Hyperkaliämien auf, die zu Herzrhythmusstörungen und zu einer hyperkaliämischen Paralyse führen können.

Gelegentlich können Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Ataxie und Verwirrheitszustände auftreten.

Selten sind Thrombozytopenie durch Spironolactoninduzierte Antikörper, eine Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose und eine Agranulozytose aufgetreten.

Eine Hyponatriämie kann insbesondere nach ausgiebiger Wasserzufuhr unter Spironolacton auftreten.

Elektrolytveränderungen können sich als kardiale Arrhythmien, Müdigkeit, allgemeine Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe) oder Schwindel bemerkbar machen.

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

Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose induzieren oder verschlechtern.

Es kann zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen. Gelegentlich wird eine Erhöhung des Harnsäure-Spiegels beobachtet.

Unter Spironolacton können Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, gastrointestinale Krämpfe), Blutungen der Magenschleimhaut und gastrointestinale Ulcera auftreten.

In Einzelfällen sind Hautrötung, Urtikaria, Erythema anulare sowie Lupus erythematodes und Lichen ruber planus-ähnliche Hautveränderungen beschrieben worden.

In Einzelfällen sind Hepatotoxizität mit Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis sowie Osteomalazie und Alopezie beschrieben worden.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Kombination von nicht steroidal wirkenden antiphlogistischen Substanzen mit Spironolacton kann zu Hyperkaliämien führen.

Bei Anwendung von Spironolacton in Kombination mit Kaliumsalzen (z. B. Kaliumchlorid) mit Substanzen, die die Kaliumausscheidung vermindern (kaliumsparende Diuretika wie Triamteren oder Amilorid) oder mit ACE-Hemmern kann es zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensgefährlichen, Hyperkaliämien (zu hohe Kaliumspiegel im Blut) kommen (siehe auch unter „Gegenanzeigen“).

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

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

Die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) kann die diuretische Wirkung von Spironolacton abschwächen.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Spironolacton kann zu erhöhten Digoxin-Blutspiegeln führen.

Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

Erwachsene:

Initial 1–2mal täglich 1 Tablette Spironolacton Sandoz 100 mg (entsprechend 100–200 mg Spironolacton täglich) über 3–6 Tage.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 4 Tabletten Spironolacton Sandoz 100 mg (entsprechend 400 mg Spironolacton täglich) erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis sind in der Regel ½–1 Tablette Spironolacton Sandoz 100 mg (entsprechend 50–100 mg Spironolacton) bis maximal 1–2 Tabletten Spironolacton Sandoz 100 mg (entsprechend 100–200 mg Spironolacton) ausreichend.

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

Kinder:

Initial 3 mg Spirolacton/kg Körpergewicht täglich über 5 Tage. Bei Bedarf kann bis 9 mg Spirolacton/kg Körpergewicht bis zum Eintritt der klinischen Wirkung gesteigert werden.

Bei Weiterbehandlung sollte die Dosis unter Erhalt der Wirkung soweit als möglich gesenkt werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden. Die Notwendigkeit einer Therapie über einen längeren Zeitraum sollte periodisch überprüft werden.

Kindern sollte Spirolacton Sandoz 100 mg nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation:

Somnolenz und Verwirrheitszustände treten vor allem als Folge von Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie) auf. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Herzstillstand) sowie EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes) können auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen:

Therapie der 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 1molaren (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 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 ist nicht bekannt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Spirolacton 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 Natriumreabsorption und Kaliumsekretion entgegengewirkt. Aldosteronrezeptoren werden renal sowie extrarenal, z. B. in den Speicheldrüsen und im Darm, gefunden. Spirolacton 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 Spirolacton die Biosynthese des Aldosterons.

Spirolacton steigert die Natrium- und Chloridausscheidung sowie in geringem Maße die Calciumausscheidung; reduziert werden die Kalium- und Ammoniumausscheidung sowie die Azidität des Harns. Spirolacton vermindert die renale Magnesiumausscheidung.

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

Spirolacton 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.

Nach oraler Einzeldosis tritt die biochemische Wirkung über einen Aldosteronantagonismus nach 2–4 Stunden ein, erreicht die maximale Wirkung nach 6–8 Stunden und hält 16–24 Stunden an.

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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierespezies (Ratte, Hund, Affe) durchge-

führt. In der Untersuchung an der Ratte zeigte sich in der hohen Dosis ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsen- und Hodenadenomen.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Spirolacton wurde ausführlich geprüft. Es ergab sich kein Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In einer Langzeituntersuchung an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Spirolacton.

c) 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.

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

13.3 Pharmakokinetik

Spirolacton wird nach oraler Gabe zu etwa 73 % resorbiert. Nach 1–2 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen von Spirolacton und nach 3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Canrenon gemessen.

Steady-state-Konzentrationen werden für Canrenon nach ungefähr 3–8 Tagen nach täglicher Applikation von Spirolacton erreicht. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites werden diese erst nach 14 Tagen erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Spirolacton und seinen Metaboliten beträgt 98 %.

Spirolacton wird hauptsächlich in der Leber und in den Nieren metabolisiert. Zu 80 % entstehen Metabolite mit erhaltener Schwefelgruppe: Thiomethylspironolacton IV (pharmakologisch aktiver Hauptmetabolit) und V sowie deren sulfoxydierte Metabolite, zu 20 % Amenone mit seinem wichtigsten Vertreter Canrenon, dem Metabolit II.

Nach oraler Gabe von Spirolacton beträgt die Serum-Halbwertszeit für Spirolacton 1–2 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten Canrenon wird mit 18–23 Stunden angegeben.

Die Elimination von Spirolacton erfolgt über Niere und Leber.

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Spirolacton erscheinen innerhalb von 6 Tagen 47–57 % im Urin und 35–41 % im Stuhl. Der Anteil von unverändertem Spirolacton ist gering.

13.4 Bioverfügbarkeit

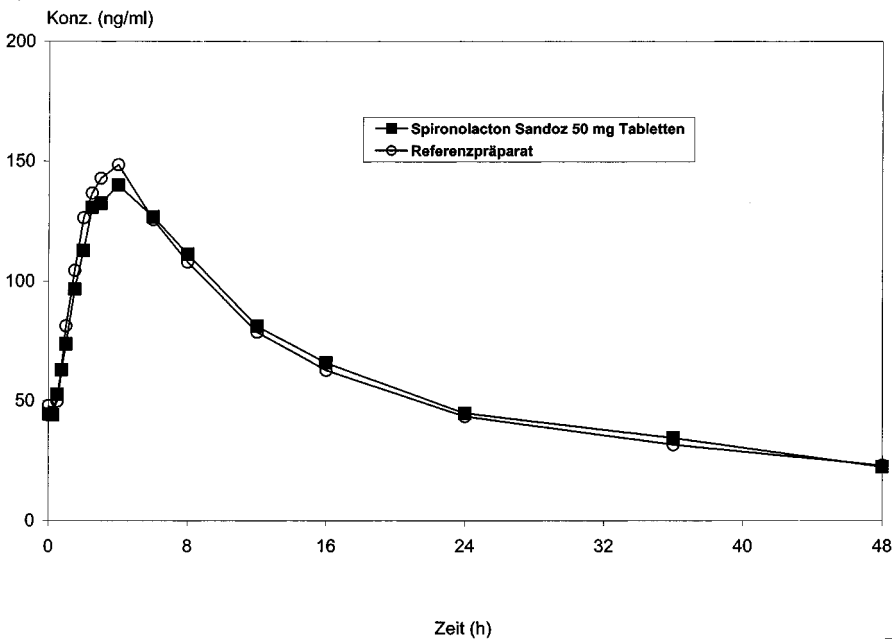
Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden er-

		Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ($C_{ss, max}$) [ng/ml]:	Canrenon	152,5 ± 26,3	154,7 ± 31,1
	7-alpha-Thiomethylspironolacton	288,9 ± 77,8	335,1 ± 108,2
	Spironolacton	56,63 ± 23,56	61,63 ± 31,78
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ($t_{ss, max}$) [h]:	Canrenon	3,667 ± 1,599	3,208 ± 0,736
	7-alpha-Thiomethylspironolacton	2,479 ± 1,078	2,333 ± 0,789
	Spironolacton	1,815 ± 1,262	1,359 ± 0,588
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{ss, max}$) ¹⁾ :	Canrenon	2037,4 ± 370,7	2028,8 ± 323,1
	7-alpha-Thiomethylspironolacton	2152,6 ± 620,8	2333,7 ± 771,1

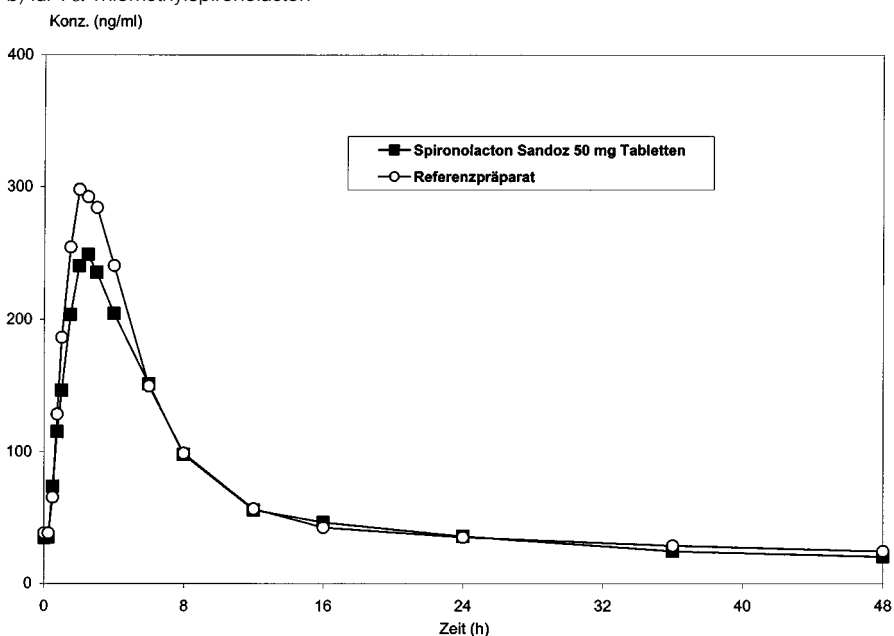
¹⁾ $AUC_{ss, max}$ konnte nur für die pharmakologisch wirksamen Hauptmetaboliten Canrenon und 7-alpha-Thiomethylspironolacton bestimmt werden. (Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

a) für Canrenon



b) für 7α-Thiomethylspironolacton



gab im Vergleich zu Referenzpräparaten (Applikation von je 2 Tabletten der 50-mg-Formulierung im 2fach cross-over multiple-dose-design):
Siehe Tabelle und Abbildungen

14. Sonstige Hinweise

Die Behandlung mit Spironolacton Sandoz 100 mg erfordert eine regelmäßige Kontrolle von Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Kreatinin und des Säure-Basen-Status.

Eine engmaschige Überwachung des Serum-Kaliumspiegels ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche sowie bei Anwendung von Spironolacton Sandoz 100 mg in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können (siehe auch unter Wechselwirkungen).

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

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

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

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackung mit 20 Tabletten N 1
Originalpackung mit 50 Tabletten N 2

18. Stand der Information

Oktober 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Carl-Zeiss-Ring 3
85737 Ismaning
E-mail: info@sandoz.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin