Spironolacton-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten
Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 50 mg Spironolacton.

Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Spironolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose
Jede Tablette *Spironolacton-ratiopharm® 50 mg* enthält 71,5 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Tablette *Spironolacton-ratiopharm® 100 mg* enthält 143 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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
Für Kinder beträgt die empfohlene Initialdosis 3 mg Spironolacton/kg Körpergewicht täglich über 5 Tage. Bei Bedarf kann die Dosis bis 9 mg Spironolacton/kg Körpergewicht täglich bis zum Eintritt der klinischen Wirkung gesteigert werden.
Bei Weiterbehandlung sollte die Dosis unter Erhalt der Wirkung soweit wie möglich gesenkt werden.
Aufgrund des Wirkstoffgehaltes ist *Spironolacton-ratiopharm®* für Kinder mit einem Gewicht unter 25 kg nicht geeignet.

Art und Dauer der Anwendung
Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Sie sollte auf einen möglichst kurzen Zeitraum begrenzt werden.
Die Notwendigkeit einer Therapie über einen längeren Zeitraum sollte periodisch überprüft werden.
Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Spironolacton-ratiopharm® 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 oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m^2 Körperoberfläche und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Hyperkaliämie
- Hyponatriämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min bzw. Serumkreatinin 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
- Hypovolämie und Dehydratation

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironolacton wird daher nicht empfohlen.

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

Bei der Therapie mit Spironolacton 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.

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.

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

Während der Behandlung mit Spironolacton sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Spironolacton-ratiopharm® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:
Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton und kaliumhaltigen Präparaten (z. B. Kaliumchlorid), ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. Triamteren, Amilorid) kann zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

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

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann 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.

Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Spironolacton 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.

Spironolacton 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 Spironolacton abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Spironolacton eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton 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.
Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann bei mit Abirateron behandelten Patienten mit Prostatakarzinom zu erhöhten Konzentrationen des prostataspezifischen Antigens (PSA) führen. Die Anwendung zusammen mit Abirateron wird nicht empfohlen.

Spironolacton kann bei Patienten mit Nebennierenrindenkarzinom, die mit Mitotan behandelt werden, die Plasmaspiegel von Mitotan senken und sollte nicht gleichzeitig mit Mitotan angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spironolacton-ratiopharm® 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 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 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 abgestillt werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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 zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	*≥ 1/10*
Häufig	*≥ 1/100, < 1/10*
Gelegentlich	*≥ 1/1.000, < 1/100*
Selten	*≥ 1/10.000, < 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 Unterhautgewebes“) auftreten.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Unter der Gabe von Spironolacton treten - insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - häufig lebensbedrohliche Hyperkaliämien auf, die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkaliämischen Paralysen) und Herzrhythmusstörungen führen können. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden. Bei der Therapie mit Spironolacton kann es - insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion - als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen (u. a. Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperchlorämie, Hyperkalzämie). Infolge übermäßiger Diurese kann es zu Hypovolämie und Hyponatriämie kommen. Eine Hyponatriämie kann insbesondere nach ausgiebiger Wasserzufuhr unter Spironolacton auftreten. Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwächegefühl, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrtheitszuständen, allgemeiner Muskelschwäche, Muskelkrämpfen (Wadenkrämpfen) sowie Herzrhythmusstörungen und Kreislaufstörungen (siehe unter „Herzerkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“) kommen. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen. Bei unregelmäßigem Pulsschlag, Müdigkeit oder Muskelschwäche (z. B. in den Beinen) muss besonders an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie gedacht werden. Nach Einnahme von hohen Dosen wurden Lethargie und Verwirrtheitszustände beobachtet.	

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Spironolacton muss insbesondere der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich. Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern. Gelegentlich kann es zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin) kommen. Häufig kommt es unter der Behandlung mit Spironolacton zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen. Daher sollten während der Therapie mit Spironolacton neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheitszustände, Ataxie, Schwäche, Schwindel
Selten:	Spironolacton kann bei Frauen zu einer Vertiefung der Stimmlage, bei Männern zu einer Erhöhung der Stimmlage führen. Stimmveränderungen können auch in Form von Heiserkeit auftreten. Eine Veränderung der Stimmlage geht bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Spironolacton 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).
Herz- und Gefäßerkrankungen	
Infolge übermäßiger Diurese kann es aufgrund einer Hypovolämie zu Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst sowie zu orthostatischen Regulationsstörungen oder zu Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps kommen. Bei exzessiver Diurese kann es zu Dehydratation und als Folge einer Hypovolämie zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann - insbesondere bei älteren Patienten - eine erhöhte Neigung zu Thrombosen und Embolien auftreten.	
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)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten:	krankhafte Veränderungen der Leber (Hepatotoxizität) mit Ansteigen der Leberenzyme und histologische nachgewiesener Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich:	Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Sehr selten:	Erythema anulare sowie Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie
Nicht bekannt:	Pemphigoid, schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder DRESS-Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Ein Lupus erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)
Sehr selten:	Osteomalazie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Unter Spironolacton kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen. Fälle von Niereninsuffizienz sind berichtet worden.	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	bei Männern eine meist reversible Gynäkomastie, bei Frauen und Männern eine gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und Brustspannung Bei Frauen kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Spironolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.
Gelegentlich:	Potenzstörungen
Selten:	Bei Frauen kann es zu Mastodynie, Zwischenblutungen und Amenorrhoe kommen.

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 anzuzeigen über:

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

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

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 Verwirrtheitszuständen, 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 (schlaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrtheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Spironolacton 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 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 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: Kaliumsparende Mittel; Aldosteron-Antagonisten
ATC-Code: C03DA01

Spironolacton blockiert im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr 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 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 Chloridausscheidung 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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-Thiomethylspirolacton bzw. 6-β-Hydroxy-7-α-Thiomethylspirolacton metabolisiert. Die drei 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-Thiomethylspirolacton etwa 3 Stunden und für 6-β-Hydroxy-7-α-Thiomethylspirolacton etwa 10 Stunden.

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 %.

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 tumorerzeugendes Potenzial 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 Prostatagewichte bei männlichen Jungtieren bei 40 mg/kg gefunden. Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

HDPE-Flasche
Packung* mit 100 Tabletten

*zur Anwendung an mehr als einem Patienten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Deutschland:
Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten
2351.01.00

Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten
763.00.00

Luxemburg:
Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten
2004118579

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Spironolacton-ratiopharm® 50 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 1982
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Mai 2002

Spironolacton-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 1979
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. September 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig