

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qaialdo 10 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 10 mg Spironolacton.

Jede 150-ml-Flasche enthält 1 500 mg Spironolacton.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält in jedem ml 0,75 mg Natriumbenzoat und 400 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiß bis cremefarbene viskose Suspension zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung therapieresistenter Ödeme im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz, von Leberzirrhose mit Aszites und Ödem, malignem Aszites, nephrotischem Syndrom sowie zur Diagnose und Behandlung von primärem Aldosteronismus und zur Behandlung essenzieller Hypertonie.

Neugeborene, Kinder und Jugendliche sollten nur unter Anleitung eines pädiatrischen Facharztes behandelt werden. Es liegen nur begrenzte Daten zu Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Herzinsuffizienz mit Ödem

Übliche Dosis – 100 mg/Tag. In schwierigen oder schweren Fällen kann die Dosis schrittweise auf bis zu 200 mg/Tag erhöht werden. Sobald das Ödem unter Kontrolle ist, liegt die übliche Erhaltungsdosis bei 75 mg/Tag bis 200 mg/Tag.

Schwere Herzinsuffizienz in Verbindung mit Standardtherapie (Klassen III–IV der New York Heart Association)

Auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten Aldactone-Auswertungsstudie (RALES) sollte die Behandlung bei Patienten mit einem Serumkalium $\leq 5,0$ mEq/l und einem Serumkreatinin $\leq 2,5$ mg/dl in Verbindung mit einer Standardtherapie mit einer täglichen Einmalgabe von 25 mg Spironolacton begonnen werden. Bei Patienten, die eine tägliche Einmalgabe von 25 mg vertragen, kann die Dosis je nach klinischer Indikation auf eine tägliche Einmalgabe von 50 mg erhöht werden. Bei Patienten, die eine tägliche Einmalgabe von 25 mg nicht vertragen, kann die Dosis auf eine Einmalgabe von 25 mg jeden zweiten Tag reduziert werden. Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung von Serumkalium und Serumkreatinin.

Leberzirrhose mit Aszites und Ödem

Wird im Harn ein Na^+/K^+ -Quotient größer 1,0 gemessen, liegt die Initialdosis bei 100 mg pro Tag. Ist der Quotient kleiner als 1,0, liegt die Initialdosis bei 200 mg/Tag bis 400 mg/Tag. Die Erhaltungsdosis sollte einzeln bestimmt werden.

Maligne Aszites

Die Initialdosis liegt in der Regel bei 100 mg/Tag bis 200 mg/Tag. In schweren Fällen kann die Dosis schrittweise auf bis zu 400 mg/Tag erhöht werden. Sobald das Ödem unter Kontrolle ist, sollte die Erhaltungsdosis einzeln bestimmt werden.

Nephrotisches Syndrom

Übliche Dosis – 100 mg/Tag bis 200 mg/Tag. Es wurde nicht nachgewiesen, dass Spironolacton entzündungshemmend ist oder Einfluss auf den eigentlichen pathologischen Prozess hat. Seine Anwendung wird nur empfohlen, wenn Glucocorticoide allein nicht ausreichend wirksam sind.

Diagnose und Behandlung von primärem Aldosteronismus

Spironolacton kann als erste diagnostische Maßnahme angewendet werden, um Patienten bei normaler Ernährung auf Anzeichen eines primären Hyperaldosteronismus zu testen.

- Langzeittest: Spironolacton wird 3 bis 4 Wochen lang in einer täglichen Dosis von 400 mg angewendet. Kommt es zur Korrektur einer Hypokaliämie und einer Hypertonie, liefert dies vorläufige diagnostische Hinweise auf einen primären Hyperaldosteronismus.
- Kurzzeittest: Spironolacton wird 4 Tage lang in einer täglichen Dosis von 400 mg angewendet. Steigt das Serumkalium während der Gabe von Spironolacton an, fällt aber nach Absetzen von Spironolacton wieder ab, sollte als vorläufige Diagnose ein primärer Hyperaldosteronismus in Betracht gezogen werden.

Nachdem die Diagnose des Hyperaldosteronismus mithilfe einschlägiger Testverfahren endgültig gestellt wurde, kann Spironolacton zur Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff in Dosen von 100 mg bis 400 mg täglich angewendet werden. Bei Patienten, die für eine Operation als ungeeignet erachtet werden, kann Spironolacton für die Langzeit-Erhaltungstherapie in der niedrigsten effektiven Dosis angewendet werden, die für den einzelnen Patienten bestimmt wird.

Essenzielle Hypertonie

Übliche Dosis – 50 mg/Tag bis 100 mg/Tag, die in schwierigen oder schweren Fällen in Abständen von zwei Wochen schrittweise auf bis zu 200 mg/Tag erhöht werden kann. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von zwei Wochen oder länger erfolgen, da der Patient vor diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht angemessen darauf anspricht. Anschließend sollte die Dosis je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und je nach Bedarf nach oben zu titrieren, um einen maximalen Nutzen zu erzielen. Bei schweren

Leber- und Nierenfunktionsstörungen, die den Metabolismus und die Ausscheidung von Spironolacton verändern können, ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 60–90 ml/min) sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Serumkaliumspiegel und Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden. Spironolacton ist bei Patienten mit mäßiger (GFR 30–< 60 ml/min) bis schwerer (GFR < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zu einer verminderten Elimination von Spironolacton und seinen Metaboliten führen kann, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit der niedrigsten Dosis begonnen und langsam titriert werden. Die Patienten sollten auf dosisbedingte Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung sollte mit der kleinsten Dosis begonnen und entsprechend dem Ansprechen und der Verträglichkeit angepasst werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Diurese bei Herzinsuffizienz, Aszites, Ödem und nephrotischem Syndrom;

- Neugeborene: 1–2 mg/kg/täglich in 1–2 aufgeteilten Dosen.
- Säuglinge oder Kinder von 1 Monat bis 18 Jahren: 1–3 mg/kg täglich in 1–2 aufgeteilten Dosen (maximal 200 mg täglich).

Primärer Hyperaldosteronismus; resistente Aszites.

- Neugeborene: Bis zu einer Höchstdosis von 7 mg/kg täglich.
- Säuglinge oder Kinder von 1 Monat bis 18 Jahren: Bis zu einer Höchstdosis von 9 mg/kg täglich (insgesamt maximal 400 mg täglich).

Neugeborene, Kinder und Jugendliche sollten nur unter Anleitung eines pädiatrischen Facharztes behandelt werden. Es liegen nur begrenzte Daten zu Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

In der nachstehenden Tabelle ist für gewisse Alters-, Gewichts- und Dosisspannen die Umrechnung der Dosis (mg) in Volumen (ml) mithilfe der zwei Dosierspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen gezeigt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Art der Anwendung

Spironolacton sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt. Die Flasche ist vor der Anwendung gründlich zu schütteln, um die Suspension zu redispersieren.

Zur genauen Abmessung der verordneten Dosis der Suspension zum Einnehmen enthält die Packung zwei Dosierspritzen (eine 1-ml-Spritze und eine 5-ml-Spritze).

Die **kleinere** 1-ml-Spritze dient zur Abmessung von Dosen bis zu 10 mg. Die Skala der Spritze ist in 0,1-ml-Schritte unterteilt und ermöglicht eine Dosierung in Schritten von 1 mg.

Tabelle 1: Umrechnung von Dosis (mg) in Volumen (ml) mithilfe der zwei Dosierspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen. Angaben beziehen sich auf die Tagesdosis.

Alter (Jahre)	Gewicht* (kg)	Dosis†					
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0
1 Monat	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4
2 Monate	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7
3 Monate	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9
4 Monate	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1
5 Monate	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3
6 Monate	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,3
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,7
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,3
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,3	48,9	4,9
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,7	54,9	5,5
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,1	61,5	6,2
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,6	68,7	6,9
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,1	76,2	7,6
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,6	84,3	8,4

* 50. Perzentil für Jungen, extrahiert aus den Wachstumsdiagrammen der WHO (0–10 Jahre)

† Dosen bis einschließlich 10 mg können mit der 1-ml-Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aufgezogen werden. Dosen über 10 mg können mit der 5-ml-Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder einer Kombination aus beiden Spritzen aufgezogen werden (grau hinterlegte Zellen).

Die **größere** 5-ml-Spritze dient zur Abmessung von Dosen über 10 mg. Die Spritze ist in Schritten von 0,2 ml (2 mg) skaliert und in Abständen von 1 ml sowie bei 2,5 ml gekennzeichnet. Jeder Milliliter enthält 10 mg Spironolacton.

Das medizinische Fachpersonal sollte den Patienten oder die Betreuungsperson anweisen, welche Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass das korrekte Volumen angewendet wird.

Das medizinische Fachpersonal sollte den Patienten oder die Betreuungsperson anweisen, die Spitze der Spritze in den Mund an die Wangeninnenseite zu legen und den Inhalt langsam und ohne Druck freizusetzen. Um eine korrekte und einheitliche Dosisfreisetzung in den Magen zu fördern, sollte nach jeder Dosis Spironolacton Wasser getrunken werden. Bei Erwachsenen ohne Schluckbeschwerden können feste orale Formulierungen angemessener und geeigneter sein.

4.3 Gegenanzeigen

Spironolacton darf bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Niereninsuffizienz, signifikant eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min), Anurie
- Addisonsche Krankheit
- Hyperkaliämie (> 5,5 mEq/l)

- Gleichzeitige Anwendung von Eplerenon
- Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung.

Spironolacton darf nicht gleichzeitig mit anderen kaliumsparenden Diuretika angewendet werden, und Kaliumpräparate dürfen nicht routinemäßig mit Spironolacton angewendet werden, da eine Hyperkaliämie induziert werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts

Die Behandlung von Patienten mit diesem Arzneimittel erfordert regelmäßige ärztliche Kontrolle, wobei der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt zu überwachen ist. Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte wird aufgrund der Möglichkeit einer Hyperkaliämie, Hyponatriämie und einer möglichen vorübergehenden Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN) empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit vorbestehender Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Das Arzneimittel sollte bei älteren Patienten oder bei Patienten mit einer möglichen Obstruktion der Harnwege oder Störungen, die ihren Elektrolythaushalt massiv beeinträchtigen, nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton und anderen kaliumsparenden Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmern, nichtsteroidalen Antiphlogistika, An-

giotensin-II-Antagonisten, Aldosteronblockern, Heparin, niedermolekularem Heparin oder mit anderen Arzneimitteln bzw. bei Erkrankungen, die bekanntermaßen Hyperkaliämie verursachen, mit Kaliumpräparaten, einer kaliumreichen Diät oder kaliumhaltigen Kochsalzersatzmitteln kann zu schwerer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.5). Hyperkaliämie kann auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten. Dabei kann es zu kardialen Dysrhythmien kommen, die tödlich verlaufen können.

Bei einigen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurde auch bei normaler Nierenfunktion das Auftreten einer reversiblen hyperchlorämischen metabolischen Azidose berichtet, üblicherweise in Verbindung mit Hyperkaliämie.

In Kombination mit anderen Diuretika kann eine Verdünnungshyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperkaliämie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Hyperkaliämie kann tödlich sein. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die Spironolacton erhalten, ist der Serumkaliumspiegel unbedingt zu überwachen und stabil zu halten. Vermeiden Sie die Anwendung anderer kaliumsparender Diuretika. Vermeiden Sie die Anwendung oraler Kaliumpräparate bei Patienten mit einem Serumkalium > 3,5 mEq/l. Es wird empfohlen, die Kalium- und Kreatininwerte turnusmäßig zu überwachen, und zwar eine Woche nach Beginn der Spironolacton-Gabe bzw. nach Erhöhung der Spironolacton-Dosis, in den folgenden drei Monaten monatlich, im darauf folgenden Jahr vierteljährlich und anschließend alle sechs Monate. Liegen die Serumkalium-Werte über 5 mEq/l bzw. die Serumkreatinin-Werte über 4 mg/dl, so ist die Behandlung abzusetzen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Herzglykosiden oder blutdrucksenkenden Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit Herzglykosiden oder blutdrucksenkenden Mitteln kann eine Anpassung der Dosis dieser Arzneimittel erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Harnstoff

Bei der Anwendung von Spironolacton kann es zu einem reversiblen Anstieg des Blutharnstoffs kommen, insbesondere bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung.

Kinder und Jugendliche

Kaliumsparende Diuretika sollten bei hypertensiven pädiatrischen Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wegen des Risikos einer Hyperkaliämie mit Vorsicht angewendet werden. Spironolacton ist bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 0,75 mg Natriumbenzoat in jedem ml, was 112,5 mg/150 ml entspricht. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikterus verstärken

und zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Das Arzneimittel enthält 400 mg Saccharose pro ml, die bei der täglichen Aufnahmemenge zu berücksichtigen sind. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus. Qaialdo 10 mg/ml kann schädlich für die Zähne sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen, die die Anwendung dieses Arzneimittels beeinflussen

Wechselwirkungen, die die Kaliumhomöostase beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hyperkaliämie verursachen (wie Lisinopril, Valsartan, Indometacin), und Spironolacton kann zu schwerer Hyperkaliämie führen.

Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Da ACE-Hemmer die Produktion von Aldosteron verringern, sollten sie nicht routinemäßig zusammen mit Spironolacton angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Nierenfunktionsstörung.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Spironolacton und Ammoniumchlorid oder Colestyramin behandelt wurden, wurde das Auftreten einer hypokaliämischen metabolischen Azidose berichtet.

Wechselwirkungen, die den natriuretischen Effekt von Spironolacton dämpfen

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Mefenaminsäure können die natriuretische Wirksamkeit von Diuretika durch die Inhibition der intrarenalen Synthese von Prostaglandinen abschwächen und nachweislich die diuretische Wirkung von Spironolacton abschwächen.

Wechselwirkungen, die die Anwendung anderer Arzneimittel beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung mit Carbenoxolon oder Lithiumsalzen sollte vermieden werden.

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann bei Patienten mit Prostatakrebs, die mit Abirateron behandelt werden, die Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Abirateron wird nicht empfohlen.

Die Wirkung anderer Diuretika und blutdrucksenkender Arzneimittel wird durch Spirono-

lacton verstärkt und ihre Dosis muss nach Erweiterung des Behandlungsregimes um Spironolacton unter Umständen um etwa 50 % reduziert und anschließend entsprechend angepasst werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Herzglykosiden kann für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Es wurde nachgewiesen, dass Spironolacton die Halbwertszeit von Digoxin erhöht. Es wurde berichtet, dass Spironolacton die Digoxinkonzentration im Serum erhöht und bestimmte Assays zur Bestimmung von Serum-Digoxin beeinflusst. Bei Patienten, die Digoxin und Spironolacton erhalten, sollte die Wirksamkeit von Digoxin auf andere Weise als durch Überwachung der Digoxin-Konzentration im Serum erfolgen, es sei denn, der verwendete Digoxin-Assay wird nachweislich nicht durch die Behandlung mit Spironolacton beeinflusst. Wenn sich eine Anpassung der Digoxin-Dosis als notwendig erweist, sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer verstärkten oder verringerten Digoxin-Wirkung überwacht werden.

Spironolacton reduziert die vaskuläre Reaktionsfähigkeit auf Noradrenalin.

Bei Patienten, die einer Lokalanästhesie oder Vollnarkose unterzogen werden, ist während der Behandlung mit Spironolacton Vorsicht geboten.

Spironolacton verstärkt den Metabolismus von Antipyrin.

Bei fluorimetrischen Assays kann Spironolacton die Bestimmung von Verbindungen mit ähnlichen Fluoreszenzeigenschaften erschweren.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien zu Spironolacton bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Qaialdo während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Canrenon wird über die Muttermilch ausgeschieden. Qaialdo darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Studien an Tieren deuten darauf hin, dass Spironolacton die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde über das Auftreten von Müdigkeit und Schwindelgefühl berichtet. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist Vorsicht ge-

boten, bis das Ansprechen auf die Erstbehandlung festgestellt wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Spironolacton sind: Hyperkaliämie, die bei 17,5 % der Patienten berichtet wurde, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern; Gynäkomastie und Brustschmerz wurden bei 9 % der Männer berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet und während der Behandlung mit Spironolacton mit folgenden Häufigkeiten berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sie werden in der nachfolgenden Tabelle 2 gemäß der MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Frequenzgruppe werden Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind voraussichtlich mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung kann sich in Form von Benommenheit, geistiger Verwirrung, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Diarrhö oder als makulo-papulöser bzw. erythematöser Ausschlag äußern. Es kann zu einer Dehydratation kommen. Hyponatriämie oder Hyperkaliämie können zwar induziert werden, doch sind diese Nebenwirkungen wahrscheinlich nicht mit einer akuten Überdosierung in Verbindung zu bringen. Siehe Ab-

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Gutartige Neubildung der Brustdrüse (bei Männern)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie, Eosinophilie, Purpura
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie***
	Gelegentlich	Elektrolytungleichgewicht
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrheitszustand
	Nicht bekannt	Libidostörung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl
	Nicht bekannt	Ataxie, Kopfschmerzen, Benommenheit, Lethargie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Nicht bekannt	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	Gelegentlich	anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus, Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria
	Nicht bekannt	Epidermolysis acuta toxica (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Pemphigoid, Alopezie, Hypertrichose
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	Häufig	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Gynäkomastie*, Brustschmerz**
	Gelegentlich	Menstruelle Erkrankung
	Nicht bekannt	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Unwohlsein
	Nicht bekannt	Von Medikamenten ausgelöstes Fieber

* im Zusammenhang mit der Anwendung von Spironolacton kann sich eine Gynäkomastie entwickeln. Die Entwicklung scheint sowohl mit der Dosis als auch mit der Dauer der Therapie in Zusammenhang zu stehen und ist normalerweise reversibel, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird. In seltenen Fällen kann die Brustvergrößerung zu einem gewissen Grad bestehen bleiben.

** In klinischen Studien wurden Brustschmerz häufiger bei Männern als bei Frauen berichtet.

*** Arrhythmie, Brustschmerz, Übelkeit, Diarrhö, Parästhesie, Schwäche, schlaffe Lähmung oder Muskelkrampf lassen sich klinisch nur schwer von Hypokaliämie unterscheiden. Elektrokardiographische Veränderungen sind die frühesten spezifischen Anzeichen einer Kaliumstörung.

schnitt 4,8 zu den Symptomen einer Hyperkaliämie.

Behandlung

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Spironolacton sollte abgesetzt werden. Nach der Absetzung des Arzneimittels kann mit einer Besserung gerechnet werden. Es können allgemeine unterstützende Maßnahmen angezeigt sein, einschließlich der Ersetzung von Flüssigkeit und Elektrolyten. Die Hyperkaliämie ist durch Verringerung der Kaliumaufnahme und Gabe kaliumausscheidender Diuretika, einer intravenösen Glucose-Infusion mit Normalinsulin oder die orale

Gabe von Ionenaustauschharzen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Aldosteronantagonisten und andere Kalium sparende Mittel, ATC-Klassifikation C03DA01

Wirkmechanismus

Spironolacton ist ein kompetitiver Aldosteronantagonist und erhöht die Natriumauscheidung bei gleichzeitiger Verringerung des Kaliumverlusts am distalen Tubulus der

Nieren. Es wirkt schrittweise und langanhaltend, wobei das maximale Ansprechen in der Regel nach 2 bis 3 Tagen Behandlung erreicht wird. Die Kombination von Spironolacton mit einem herkömmlichen, näher am proximalen Tubulus wirkenden Diuretikum beschleunigt in der Regel die Diurese ohne übermäßigen Kaliumverlust.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schwere Herzinsuffizienz

Die RALES-Studie war eine multinationale Doppelblindstudie an 1 663 Patienten mit einer Ejektionsfraktion von $\leq 35\%$, einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV (New York Heart Association) in den letzten 6 Monaten und einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV zum Zeitpunkt der Randomisierung. Alle Patienten mussten ein Schleifendiuretikum und, falls verträglich, einen ACE-Hemmer einnehmen. Patienten mit einem Serumkreatinin von $> 2,5$ mg/dl zu Studienbeginn bzw. einem kürzlichen Anstieg um 25 % oder mit einem Serumkalium von $> 5,0$ mEq/l zu Studienbeginn wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 25 mg Spironolacton einmal täglich oral oder ein entsprechendes Placebo. Bei Patienten, die 25 mg einmal täglich gut vertrugen, wurde die Dosis entsprechend der klinischen Indikation auf 50 mg einmal täglich erhöht. Bei Patienten, die 25 mg einmal täglich nicht vertrugen, wurde die Dosis auf 25 mg jeden zweiten Tag gesenkt. Der primäre Endpunkt der RALES-Studie war die Zeit bis zum Auftreten der Gesamtmortalität. RALES wurde nach einer mittleren Nachbeobachtung von 24 Monaten vorzeitig beendet, da bei einer geplanten Zwischenanalyse eine signifikante Verringerung der Mortalität festgestellt wurde. Spironolacton reduzierte das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo um 30 % ($p < 0,001$ –95 % Konfidenzintervall 18 %–40 %). Spironolacton verringerte das Risiko für Herztod, in erster Linie plötzlichen Tod und Tod infolge fortschreitender Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo um 31 % ($p < 0,001$ –95 % Konfidenzintervall 18 %–42 %).

Spironolacton verringerte auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Ursachen (definiert als Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien oder Myokardinfarkt) um 30 % ($p < 0,1$ –95 % Konfidenzintervall 18 %–41 %). Die Veränderungen der NYHA-Klasse verliefen bei Spironolacton günstiger: In der Spironolacton-Gruppe verbesserte sich die NYHA-Klasse am Ende der Studie bei 41 % der Patienten und verschlechterte sich bei 38 %, gegenüber einer Verbesserung bei 33 % und einer Verschlechterung bei 48 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche

Es mangelt an fundierten Informationen aus klinischen Studien zur Wirkung von Spironolacton bei Kindern. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen: die geringe Anzahl der bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten klinischen Studien, die Anwendung von Spironolacton in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die geringe Anzahl der Patienten, die in den einzelnen Studien unter-

sucht wurden und die verschiedenen untersuchten Indikationen. Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf klinischen Erfahrungen und Fallstudien, die in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spironolacton wird oral gut resorbiert und hauptsächlich zu aktiven Metaboliten umgewandelt: schwefelhaltige Metaboliten (80 %) und teilweise Canrenon (20 %). Obwohl die Halbwertszeit von Spironolacton selbst kurz ist (1,3 Stunden), liegen die Halbwertszeiten der aktiven Metaboliten höher (2,8 bis 11,2 Stunden).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf klinischen Erfahrungen und Fallstudien, die in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Oral angewendetes Spironolacton hat sich in Studien an Ratten bei Gabe über die Nahrung als tumorigen erwiesen, wobei es proliferative Wirkung auf endokrine Organe und die Leber zeigte. In einer 18-monatigen Studie mit Dosen von etwa 50 mg, 150 mg bzw. 500 mg/kg/Tag (etwa das Einfache, Vierfache bzw. Zwölffache der für Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag basierend auf der Körperoberfläche) wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des Auftretens gutartiger Adenome der Schilddrüse und der Hoden sowie bei männlichen Ratten eine dosisabhängige Zunahme der proliferativen Veränderungen in der Leber festgestellt (einschließlich Hepatozytomegalie und hyperplastische Knötchen). In 24-monatigen Studien, in denen Ratten Dosierungen von etwa 10, 30, 100 und 150 mg/kg/Tag Spironolacton (etwa das 0,2-Fache, 0,7-Fache bzw. Doppelte der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag basierend auf der Körperoberfläche) angewendet wurden, zählte zu den proliferativen Effekten ein signifikanter Anstieg des Auftretens hepatozellulärer Adenome und testikulärer interstitieller Zelltumoren bei männlichen Tieren sowie ein signifikanter Anstieg des Auftretens follikuläre Adenome und Karzinome der Schilddrüse bei beiden Geschlechtern. Darüber hinaus war bei Weibchen ein statistisch signifikanter Anstieg gutartiger Stromapolyphen der Gebärmutter-schleimhaut zu verzeichnen.

Eine dosisabhängige (über 30 mg/kg/Tag) Inzidenz von myelozytischer Leukämie wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen Zeitraum von 1 Jahr tägliche Dosen von Kaliumcanrenoat (einer Spironolacton chemisch ähnlichen Verbindung, deren primärer Metabolit, Canrenon, auch beim Menschen ein Hauptprodukt von Spironolacton ist) im Futter angewendet wurden. In zweijährigen Studien an Ratten wurde die orale Gabe von Kaliumcanrenoat mit myelozytischer Leukämie und Leber-, Schilddrüsen-, Hoden-

und Brustdrüsentumoren in Verbindung gebracht.

Genotoxizität

Weder Spironolacton noch Kaliumcanrenoat zeigten in Tests mit Bakterien oder Hefen mutagene Wirkungen. Bei fehlender metabolischer Aktivierung haben sich weder Spironolacton noch Kaliumcanrenoat in Mutagenitätstests an Säugerzellen *in vitro* als mutagen erwiesen. Bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung wurde berichtet, dass Spironolacton in einigen Mutagenitätstests an Säugerzellen *in vitro* negativ und in anderen Mutagenitätstests an Säugerzellen *in vitro* positiv auf Mutagenität getestet wurde. Bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung wurde berichtet, dass Kaliumcanrenoat in einigen Mutagenitätstests an Säugerzellen *in vitro* positiv getestet wurde, in anderen nicht eindeutig und wiederum in anderen negativ.

Fruchtbarkeit und Reproduktionstoxizität

In einer 3-Generationen-Reproduktionsstudie, in der weibliche Ratten Dosen von 15 bzw. 50 mg/kg/Tag Spironolacton erhielten (etwa das 0,4-Fache bzw. 1-Fache der für Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche), zeigten sich keine Auswirkungen auf die Paarung und die Fruchtbarkeit, allerdings stieg die Inzidenz totgeborener Jungtiere bei 50 mg/kg/Tag geringfügig an.

Spironolacton zeigte keine teratogenen Wirkungen bei Mäusen. Kaninchen, die Spironolacton erhielten, wiesen eine verringerte Empfängnisrate, eine erhöhte Resorptionsrate und eine geringere Anzahl von Lebendgeburten auf. Bei Ratten, denen hohe Dosen verabreicht wurden, wurden keine embryotoxischen Wirkungen beobachtet, allerdings wurden begrenzte, dosisabhängige Hypoprolaktinämie und ein verringertes Gewicht der ventralen Prostata und des Samenbläschens bei männlichen Tieren sowie eine Erhöhung der Sekretion von luteinisierendem Hormon sowie des Ovarial- und Uterusgewichtes bei weiblichen Tieren berichtet. Eine Feminisierung der externen Genitalien männlicher Föten wurde in einer anderen Studie an Ratten berichtet. Bei Injektion in weibliche Ratten (100 mg/kg/Tag für 7 Tage, i. p.) (ca. das Doppelte der für Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche) erhöhte Spironolacton die Länge des Östruszyklus, indem es den Diöstrus während der Behandlung verlängerte und während eines zweiwöchigen Beobachtungszeitraums nach der Behandlung einen konstanten Diöstrus induzierte. Diese Wirkungen waren mit einer verzögerten Entwicklung der Ovarialfollikel in den Eierstöcken und einer Verringerung der zirkulierenden Östrogenspiegel verbunden, von denen zu erwarten wäre, dass sie das Paarungsverhalten, die Fertilität und die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Die Gabe von Spironolacton (100 mg/kg/Tag i. p.) (etwa das 1-Fache der für Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche) an weibliche Mäuse, die über 2 Wochen mit unbehandelten männlichen Tieren zusammengebracht wurden, verringerte die Anzahl der verpaarten Mäuse,

die trächtig wurden (was nachweislich durch eine Hemmung der Ovulation verursacht wurde) sowie die Anzahl der eingenisteten Embryonen bei denen, die trächtig wurden (was nachweislich durch eine Hemmung der Einnistung verursacht wurde), und bei 200 mg/kg (etwa dem Doppelten der für Menschen empfohlenen maximalen Tagesdosis von 400 mg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche) erhöhte sich auch die Latenzzeit bis zur Paarung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat (E 211)
Saccharose
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Erdbeer-Aroma, flüssig, 501099 A, Firmenich
Aroma zur Maskierung, flüssig, L 252619, Givaudan
Polysorbat 80 (E 433)
Simeticon-Emulsion 30 %
Xanthangummi (E 415)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 2 Jahre
Nach Anbruch: Die Flasche fest verschlossen halten und unter 25 °C lagern. Nicht verwendeten Inhalt nach 12 Wochen entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem Anbruch sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Originalitätsverschluss (Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 150 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und 2 Dosierspritzen (eine 1-ml-Spritze mit Skalierung in Schritten von 0,01 ml und eine 5-ml-Spritze mit Skalierung in Schritten von 0,2 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche sollte vor dem Gebrauch gründlich geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass die Suspension zum Einnehmen gut vermischt ist.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1731/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

12.12.2025

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

