



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNGEN DER ARZNEIMITTEL

Spironolacton HEXAL® 50 mg Tabletten
Spironolacton HEXAL® 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Spironolacton HEXAL 50 mg

1 Tablette enthält 50 mg Spironolacton.

Spironolacton HEXAL 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Spironolacton.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Spironolacton HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Spironolacton HEXAL 50 mg

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Spironolacton HEXAL 100 mg

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

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

Die Dosierung sollte individuell - in Abhängigkeit vom Schweregrad und Ausmaß der Erkrankung - festgelegt werden.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Initialdosis: 1- bis 2-mal täglich 2 Tabletten Spironolacton HEXAL 50 mg bzw. 1 Tablette Spironolacton HEXAL 100 mg (entsprechend 100 – 200 mg Spironolacton täglich) über 3 – 6 Tage.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf maximal 8 Tabletten Spironolacton HEXAL 50 mg bzw. 4 Tabletten Spironolacton HEXAL 100 mg (entsprechend 400 mg Spironolacton pro Tag) erhöht werden.

Erhaltungsdosis: 1 – 2 Tabletten Spironolacton HEXAL 50 mg bzw. ½ – 1 Tablette Spironolacton HEXAL 100 mg (entsprechend 50 – 100 mg Spironolacton) bis maximal 2 – 4 Tabletten Spironolacton HEXAL 50 mg bzw. 1 – 2 Tabletten Spironolacton HEXAL 100 mg (entsprechend 100 – 200 mg Spironolacton).

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

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes sind Spironolacton HEXAL 50 mg und 100 mg 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie
- akutes Nierenversagen
- schwere Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- Hyperkaliämie
- Morbus Addison oder andere, mit Hyperkaliämie assoziierte Erkrankungen
- gleichzeitige Anwendung von Eplerenon oder anderen kaliumsparenden Diuretika
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- 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. 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

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton und folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Kaliumhaltige Präparate
- ACE-Hemmer
- Angiotensin-II-Antagonisten
- Aldosteron-Rezeptorantagonisten
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin)
- Heparin oder niedermolekulare Heparine
- Trimethoprim
- andere Hyperkaliämie verursachende Arzneimittel.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen. Es kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu Hyperkaliämien mit lebensbedrohlichen Störungen der Herzfunktion kommen.

Wenn sich eine Hyperkaliämie entwickelt, sollte Spironolacton abgesetzt und, falls erforderlich, Maßnahmen zur Normalisierung des Serum-Kalium-Spiegels eingeleitet werden.

Hyperkaliämie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Hyperkaliämie kann lebensbedrohlich sein. Der Serum-Kaliumspiegel muss bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz überwacht werden. Kaliumsparende Diuretika müssen vermieden werden. Orale Kaliumzusätze müssen bei Patienten mit einem Serumkaliumspiegel von über 3,5 mmol/l vermieden werden. Eine Überwachung des Kalium- und Kreatininspiegels wird eine Woche nach Beginn der Behandlung oder einer Dosiserhöhung empfohlen, dann monatlich in den ersten drei Monaten, dann viermal jährlich für ein Jahr und später halbjährlich. Die Behandlung muss bei einem Serum-Kaliumspiegel von über 5 mmol/l oder bei einem Serum-Kreatininspiegel von über 4 mg/dl ab- oder unterbrochen werden.

Bei einigen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist, auch bei normaler Nierenfunktion, über eine reversible hyperchlorämische metabolische Azidose, im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Hyperkaliämie, berichtet worden.

Bei Patienten, die als Folge ihrer Grunderkrankung zu Azidose und/oder Hyperkaliämie neigen (z. B. Diabetes mellitus), ist Vorsicht geboten.

Speziell bei älteren Patienten und/oder Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels im Blut führen können, sind periodische Bestimmungen der Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Bikarbonat), der harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie des Säure-Basen-Status angezeigt, da die Möglichkeit eines Auftretens von Hyperkaliämie, Hyponatriämie und einer transienten Erhöhung des Harnstoffs (BUN) besteht.

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

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

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

Die Anwendung von Spironolacton HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Spironolacton HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Spironolacton und folgenden Arzneimitteln **darf nicht gleichzeitig erfolgen** (siehe Abschnitt 4.3):

- Eplerenon
- Kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid)

Anwendung mit folgenden Arzneimitteln/Substanzen **ist zu vermeiden bzw. muss mit besonderer Vorsicht erfolgen** (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Kaliumhaltige Präparate (z. B. Kaliumchlorid)
- ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril)
- Angiotensin-II-Antagonisten
- Aldosteron-Rezeptorantagonisten
- Heparin, niedermolekulare Heparine
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin)
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Die gleichzeitige Anwendung mit Spironolacton kann zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.
- Andere Hyperkaliämie verursachende Arzneimittel
Es besteht die **Gefahr von Hyperkaliämien**.
- **Furosemid:** Es kann ein akutes Nierenversagen auftreten.

- **Blutdrucksenkende Arzneimittel:** Es ist mit einer verstärkten Blutdrucksenkung zu rechnen. Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) bestehen 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.
- **Noradrenalin und Adrenalin** (Patienten unter lokaler oder allgemeiner Anästhesie): Spironolacton vermindert die Gefäßreagibilität gegenüber Noradrenalin und Adrenalin.
- **Carbenoxolon:** Gegenseitige Wirkungsbeeinträchtigung. Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
- **Nicht-steroidale Antiphlogistika** (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin), **Salicylate**, **Mefenaminsäure** sowie **Phenytoin:** Die diuretische Wirkung von Spironolacton kann abgeschwächt werden. 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.
- **Andere Diuretika:** Es kann zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.
- **Digoxin:** Es kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln kommen. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, um eine Digitalisintoxikation zu vermeiden. Die Digoxin-Dosis sollte ggf. reduziert werden. Spironolacton kann mit der **RIA-Bestimmung** der **Digoxin-Serumkonzentration** interferieren und zu falsch erhöhten Werten führen, **ebenso** mit denen **für Cortisol**.
- **Neomycin:** Die Resorption von Spironolacton kann verzögert werden.

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

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spironolacton darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

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.

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.

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Schläfrigkeit und Benommenheit sind bei einigen Patienten aufgetreten. Insbesondere zu Beginn der Behandlung sollte deshalb der Patient beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen besondere Vorsicht walten lassen, bis er seine Reaktion auf Spironolacton kennt.

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)

Tabelle 1: Nebenwirkungen	
Systemorganklasse/Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt	Gutartige Neubildungen der Brust
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Thrombozytopenie
Selten	Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose, Leukopenie (einschließlich Agranulozytose)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allergische Reaktionen; diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Lebensbedrohliche Hyperkaliämien (insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion) können zu hyperkaliämischen Paralysen (Muskellähmungserscheinungen) und Herzrhythmusstörungen führen; Hyperurikämie (kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen 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 (siehe Abschnitt 4.4), Hyperchlorämische metabolische Azidose (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Verwirrheitszustände
Nicht bekannt	Apathie, Lethargie, Veränderungen der Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Ataxie, Schwäche, Schwindel, Müdigkeit
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehstörungen
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Vertiefung der Stimmlage (Frauen), Erhöhung der Stimmlage (Männer), Stimmveränderungen (auch in Form von Heiserkeit) bilden sich bei manchen Patienten auch nach Absetzen von Spiroonolacton nicht zurück



Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	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. 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 Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Sehr selten	Erythema anulare sowie Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis Alopezie; Ein Lupus-erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben. Hirsutismus
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Pemphigoid
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe)
Sehr selten	Osteomalazie (Knochenerweichung)
Nicht bekannt	Allgemeine Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Beschwerden bei Patienten mit Behinderung des Harnabflusses bzw. Verstärkung bereits bestehender Beschwerden, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	meist reversible Gynäkomastie (abhängig von der Dosishöhe und Dauer der Behandlung), gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und Brustspannung
Gelegentlich	Potenzstörungen
Selten	Mastodynie, Menstruationsstörungen mit Zwischenblutungen und Amenorrhoe

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 Elektrolytstörungen (Hyper- oder Hypokaliämie, 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 zu neurologischen Störungen (schlaaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Spironolacton sollte abgesetzt werden und die Kaliumaufnahme (einschließlich kaliumhaltiger Nahrungsmittel) eingeschränkt werden.

Symptomatische und supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Erbrechen induzieren oder Magenspülung. Behandlung des Flüssigkeitsmangels, der Elektrolytungleichgewichte und der Hypotonie durch übliche Maßnahmen.

Hyperkaliämie kann durch eine rasche Verabreichung von Glukose behandelt werden, z. B. 200 ml einer 25%igen (1,4 mol/l) Glukoselösung und 25 I.E. Altinsulin (1 I.E. Altinsulin pro 2 g Glukose) i. v. innerhalb von 30 – 60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden). Es können auch kaliumausscheidende Diuretika und Ionenaustauschharze eingesetzt werden.

Ein spezifisches Antidot gegen Spironolacton ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kaliumsparendes Diuretikum, Aldosteron-Antagonist
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 Aldosteronspiegel aufgehoben werden.

Weder die Produktion noch die Ausscheidung von Aldosteron wird in therapeutischen Dosen verringert. Nur in extrem hoher Dosierung hemmt Spironolacton die Biosynthese des Aldosterons.

Spironolacton steigert die Natrium- und Chloridausscheidung sowie in geringem Maße die Kalziumausscheidung; 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 Serumharnstoffkonzentration 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. 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 %.

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 Metabolite 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 bis 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 Glukuronid-Ester sowie 6- β -Hydroxy-sulfoxid. 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.



Spironolacton und seine Metaboliten 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 KG, Verminderung der Prostata-Gewichte bei männlichen Jungtieren bei 40 mg/kg KG gefunden.

Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Natriumdodecylsulfat
Povidon K 25
hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

Spironolacton HEXAL 50 mg:
49180.00.00

Spironolacton HEXAL 100 mg:
49180.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 15. Januar 2001

Datum der Verlängerung der Zulassungen: 23. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig