

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spironothiazid® 100 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Spironolacton und 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium (weniger als 1 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Spironothiazid 100 mg ist eine weiße oblong-förmige Filmtablette mit doppelseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärer Hyperaldosteronismus, wenn bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen, bei:

- Ödemen infolge chronischer Herzinsuffizienz,
- Ödemen und Aszites infolge von chronischen Lebererkrankungen,
- Ödemen beim nephrotischen Syndrom.

Erhöhter Blutdruck, wenn andere Medikamente nicht geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosis ist vom Arzt individuell nach der Indikation und dem Zustand des Patienten festzulegen. Deshalb sind nachstehend genannte Angaben nur als Therapieempfehlungen anzusehen.

Dosierung

Erwachsene

a) Herzinsuffizienz und nephrotisches Syndrom:

Anfangstherapie: 1-2 mal täglich 1 Filmtablette Spironothiazid 100 mg (entsprechend 100-200 mg Spironolacton und 50-100 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Erhaltungstherapie: 1-2 mal täglich ½ Filmtablette Spironothiazid 100 mg (entsprechend 50-100 mg Spironolacton und 25-50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

b) Aszites infolge von Leberzirrhose, bei schweren hydropischen Zuständen:

Anfangstherapie: 2 mal täglich 1 Filmtablette Spironothiazid 100 mg (entsprechend 200 mg Spironolacton und 100 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Erhaltungstherapie: 1-2 mal täglich 1 Filmtablette Spironothiazid 100 mg (entsprechend 100-200 mg Spironolacton und 50-100 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

c) *Bei erhöhtem Bluthochdruck:*

½ Filmtablette Spironothiazid 100 mg (entsprechend 50 mg Spironolacton und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag).

Kinder und Jugendliche

Spironothiazid 100 mg wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden am besten während der Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Eine abendliche Gabe ist insbesondere in der Anfangszeit der Behandlung wegen der sonst zu erwartenden verstärkten nächtlichen Harnausscheidung nicht zu empfehlen.

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 längere Zeit sollte periodisch überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

Spironothiazid 100 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Spironolacton und Hydrochlorothiazid, gegen Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Spironothiazid 100 mg,
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- schweren Nierenfunktionsstörungen mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/dl ml),
- Glomerulonephritis,
- akutem Nierenversagen mit Anurie,
- Coma und *Praecoma hepaticum*,
- Hypokaliämie,
- Hyperkaliämie,
- Hyperkalzämie,
- Hyponatriämie,
- Gicht,
- gesamten Schwangerschaft,
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie,
- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min. bzw. Serumkreatinin zwischen 1,3 und 1,8 mg/dl),
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist erforderlich),
- Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder mit koronarer Herzkrankheit, da diese Patienten durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- Azidose.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironothiazid 100 mg und kaliumsparenden Diuretika (z.B. Amilorid, Triamteren), kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen

Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Spironothiazid 100 mg wird daher nicht empfohlen.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann in Verbindung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/dl) ist Spironothiazid 100 mg nicht nur unwirksam, sondern sogar schädlich, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 30 ml/min sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit Spironothiazid 100 mg nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

Bei der Therapie mit Spironothiazid 100 mg sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Bikarbonat), die harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status, gegebenenfalls auch Blutzucker und Blutfette 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.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr selten schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Spironothiazid abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören ein akuter Verlust an Sehschärfe oder akute Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem

Sehverlust führen. Als erste Maßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck unverändert hoch bleibt, sollten unverzüglich medizinische bzw. chirurgische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln, können eine Krankengeschichte mit einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie gehören.

Bei Anwendung von Thiazid-Diuretika wurde von Exazerbation bzw. Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

Spironothiazid 100 mg kann eine Störung bestimmter diagnostischer Tests (z.B. Digoxin-RIA) verursachen.

Während der Behandlung mit Spironothiazid 100 mg sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten.

Spironothiazid 100 mg kann zu positiven Analyseergebnissen bei einem Anti-Doping-Test führen.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit HCT unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Kinder und Jugendliche

Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Spironothiazid 100 mg bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die gleichzeitige Anwendung von Spironothiazid 100 mg und kaliumhaltigen Präparaten, ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu schweren, lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

Bei der Kombination der Monosubstanz Spironolacton mit kaliumhaltigen Präparaten, ACE-Hemmern oder kaliumsparenden Arzneimitteln wurden lebensbedrohliche Hyperkaliämien beobachtet.

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Auch die Kombination von nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) mit Spironothiazid 100 mg kann zu Hyperkaliämien führen.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Spironothiazid 100 mg abschwächen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Spironothiazid 100 mg eine Hypovolämie oder eine Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann deren Toxizität auf das zentrale Nervensystem durch Spironothiazid 100 mg verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironothiazid 100 mg Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Spironothiazid 100 mg und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Größere Mengen von Lakritze wirken wie Carbenoxolon.

Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch Spironothiazid 100 mg verstärkt werden. Insbesondere unter der gleichzeitigen Behandlung mit Spironothiazid 100 mg und 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.

Die antihypertensive Wirkung von Spironothiazid 100 mg kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Beta-Rezeptorenblocker), andere Diuretika, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie gefäßerweiternde Arzneimittel oder durch Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironothiazid 100 mg und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit Spironothiazid 100 mg entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside verstärkt werden.

Digoxin und Spironothiazid 100 mg in Kombination kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln führen.

Spironothiazid 100 mg kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalles verursachen können (z.B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die Chinidin-Ausscheidung kann vermindert sein.

Die gleichzeitige Gabe von Spironothiazid 100 mg und Lithium kann über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Muskelrelaxantien vom Curare-Typ können bei gleichzeitiger Gabe mit Spironothiazid 100 mg eine verstärkte und verlängerte Wirkung aufweisen. Für den Fall, dass Spironothiazid 100 mg vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Spironothiazid 100 mg informiert werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Spironothiazid 100 mg und Beta-Rezeptorenblockern.

Die Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika, serumharnsäuresenkenden Arzneimitteln und pressorischen Aminen (z.B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Spironothiazid 100 mg abgeschwächt sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit einer verstärkten Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann bei mit Abirateron behandelten Patienten mit Prostatakrebs den Spiegel des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die Anwendung mit Abirateron wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Gabe von Ergo- bzw. Colecalciferol mit Spironothiazid 100 mg erhöht das Risiko der Entstehung einer Hyperkalzämie.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Absorption von Spironothiazid 100 mg.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Neomycin kann die Resorption von Spironothiazid 100 mg verzögern.

Kinder und Jugendliche

Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Spironothiazid 100 mg bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spironothiazid 100 mg darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Die Anwendung von Spironothiazid 100 mg in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid und Spironolacton in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Spironolacton haben Feminisierung der Genitalien männlicher Nachkommen sowie Hinweise auf endokrine Störungen bei weiblichen und männlichen Nachkommen ergeben (siehe 5.3). Beim Menschen sind antiandrogene Wirkungen nachgewiesen worden.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

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).

Diuretika können eine fetoplazentare Ischämie mit dem damit verknüpften Risiko einer fetalen Hypotrophie hervorrufen. Seltene Fälle einer schwerwiegenden neonaten Thrombozytopenie wurden berichtet. Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung von Schwangerschaftsödemen im Rahmen einer Präeklampsie angewendet werden, da - ohne einen positiven Effekt auf die Grunderkrankung – das Risiko eines verringerten Plasmavolumens und einer unzureichenden Plazenta-Durchblutung besteht.

Daher ist Spironothiazid 100 mg während der Stillzeit kontraindiziert. Sollte eine Behandlung dennoch erforderlich sein, muss abgestellt werden.

Fertilität

Zur Auswirkung von Spironothiazid 100 mg auf die Fertilität liegen keine Daten 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC): Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Selten: Leukopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, 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 Nebenwirkungen bei "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes") auftreten, selten als Arzneimittelfieber, Vaskulitis oder interstitielle Nephritis.

Selten: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z.B. mit Schock).

Erste Anzeichen für einen Schock sind u.a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Spironothiazid 100 mg 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 Spironothiazid 100 mg 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- oder Lehrberufe).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig bei der Therapie mit Spironothiazid 100 mg 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). Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium) angezeigt.

Häufig bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Spironothiazid 100 mg muss insbesondere der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger oder zu stark erhöhter Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Unter der Gabe von Spironothiazid 100 mg treten - insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - häufig bedrohliche Hyperkaliämien auf, die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkalämischer Paralyse) und Herzrhythmusstörungen führen können. Die zusätzliche Gabe von Kalium, anderen kaliumsparenden Diuretika oder eine kaliumreiche Diät sind daher zu vermeiden.

Gelegentlich Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind möglich.

Infolge übermäßiger Diurese kann es zu Hypovolämie und Hyponatriämie kommen.

Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche- und Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfen) und Kreislaufstörungen (siehe Nebenwirkungen bei "Herzerkrankungen") äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z.B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Als Folge der Elektrolytstörungen im Blut kann es zu Müdigkeit, Benommenheit, Muskelschwäche, Blutdruckabfall und Herzrhythmusstörungen kommen. 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 Verwirrheitszustände beobachtet.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z.B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen; intestinale Symptomatik: Erbrechen, Obstipation, Meteorismus; renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie; kardiale Symptomatik: Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen.

Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Spironothiazid 100 mg kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern.

Unter Spironothiazid 100 mg wurde bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten als Folge einer Hypomagnesiämie in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Gelegentlich kann es, vor allem zu Behandlungsbeginn, zu einem reversiblen Anstieg des Harnstoffs und des Kreatinins kommen.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit Spironothiazid 100 mg zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Häufig treten unter Spironothiazid 100 mg eine Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden und bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Unter Spironothiazid 100 mg kann ein Anstieg der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride) auftreten.

Daher sollten während der Therapie mit Spironothiazid 100 mg neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure im Serum sowie der Blutzucker und die Serumlipide regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Ataxie, Schwäche, Schwindel

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit. Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Nicht bekannt: Aderhauterguß.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen (Herzklopfen)

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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik. Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Oberbauchbeschwerden, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation), gastrointestinale Krämpfe und Ulcera (auch mit Blutungen).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ikterus (Gelbsucht), akute hämorrhagische Pankreatitis, akute Cholezystitis bei bestehendem Gallensteinleiden (Cholelithiasis)

Sehr selten: krankhafte Veränderungen der Leber (Hepatotoxizität) mit Ansteigen der Leberenzyme und histologische nachgewiesener Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, z.B. Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag, Nesselsucht, bullöse Exantheme, Urtikaria, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität.

Selten: Vaskulitis.

Sehr selten: Erythema anulare sowie Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie. Ein Lupus erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben. Spironothiazid 100 mg kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Nicht bekannt: Pemphigoid.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelverspannungen, Wadenkrämpfe

Sehr selten: Osteomalazie (Knochenweichung)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Spironothiazid 100 mg es kann vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen.

Selten: akute interstitielle Nephritis.

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, in seltenen Fällen zu Mastodynie, Zwischenblutungen und Amenorrhö, kommen. Spironothiazid 100 mg kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Gelegentlich: Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: fieberhafte Zustände

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Symptome

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig.

Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Elektrolytstörungen (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Ausgeprägte Flüssigkeits- und Natriumverluste können infolge Dehydratation und Hypovolämie zu Somnolenz und Verwirrheitszuständen, zum Kreislaufkollaps, zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung und zu einem akuten Nierenversagen führen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u.a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein. Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z.B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlaaffe Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapie

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Spironothiazid 100 mg umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurzer Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Spironothiazid 100 mg zu vermindern.

In schweren Fällen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Spezifische Antidote gegen Spironolacton und Hydrochlorothiazid sind nicht bekannt.

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) Natriumhydrogencarbonat-Lösung 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 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 Kalzium-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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spironolacton ist ein Aldosteronantagonist, kaliumsparendes Diuretikum. Hydrochlorothiazid ist ein Saluretikum, Benzothiazid. ATC-Code: C03EA01

Spironolacton:

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 Serumharnstoffkonzentrationen 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 bis 3 Tagen oder später; ggf. kann der maximale diuretische Effekt auch erst nach 2 Wochen auftreten.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran, die Ausscheidung von Natrium und Chlorid ist in etwa gleichen Mengen erhöht. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden.

Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität sowie die Aldosteronsekretion, mit nachfolgend erhöhtem Kalium- und Bicarbonatverlust mit dem Harn, und senkt den Serumkaliumspiegel.

Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Es wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Thiaziden ist noch nicht gänzlich bekannt. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von etwa 1-2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3-6 Stunden und hält 6-12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spirolacton:

Resorption

Nach oraler Gabe wird Spirolacton rasch zu etwa 73% resorbiert.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Spirolacton und Canrenon beträgt in Abhängigkeit von der Methodik 90% (Gleichgewichtsdialyse) bzw. 98% (Ultrafiltration).

Biotransformation

Spirolacton 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 -thiomethyl-spirolacton 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 Spirolacton werden nach 1-2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Spirolacton 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 Spirolacton 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 Spirolacton 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 Spirolacton 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 -Thiomethyl-spirolacton 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.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei etwa 70%. Spitzenplasmakonzentrationen werden in der Regel nach 2-5 Stunden gemessen.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wird Hydrochlorothiazid über die Niere zu mehr als 95% unverändert ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 6-8 Stunden.

Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (10 ml/min GFR) konnten nur noch 10% der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid. Untersuchungen der Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Spironolacton

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität 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.

Spironolacton wurde ausführlich geprüft. 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 Prostata-Gewichte bei männlichen Jungtieren bei 40 mg/kg gefunden. Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Hydrochlorothiazid

Die herkömmlichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität, Genotoxizität oder Kanzerogenität) ergaben außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine klinisch relevanten Hinweise auf toxische Wirkungen am Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Cellulosepulver
Hochdisperses Siliziumdioxid
Maisstärke
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat
Medizinische Kohle
Macrogolstearat 400
Propylenglycol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Aluminium mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Desma GmbH
Peter-Sander-Str. 41 b
55252 Mainz-Kastel
Tel. (06134) 21 079-0
Fax (06134) 21 079-24
E-Mail: info@desma-pharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

891.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.