

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Spiro comp.-ratiopharm® 50 mg/20 mg
Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 50 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbliche, runde, bikonvexe Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen:

- Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz
- Aszites infolge Leberinsuffizienz
- Ödeme bei nephrotischem Syndrom

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Erwachsene erhalten in den ersten 3–6 Tagen je nach Anwendungsgebiet 1- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 50–200 mg Spironolacton und 20–80 mg Furosemid pro Tag).

Für die Weiterbehandlung genügt als Erhaltungsdosis meist 1- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 50–150 mg Spironolacton und 20–60 mg Furosemid pro Tag). In der Regel ist täglich 1 Filmtablette (entsprechend 50 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid pro Tag) ausreichend. Diese Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. Tag oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Spiro comp.-ratiopharm® 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 sind unzerkaut zum Frühstück oder Mittagessen mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Eine abendliche Gabe ist insbesondere in der Anfangszeit der Behandlung wegen der 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

Spiro comp.-ratiopharm® darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Hyperkaliämie
- bei schwerer Hypokaliämie
- bei schwerer Hyponatriämie
- bei Hypovolämie oder Dehydratation
- bei akutem Nierenversagen mit Anurie
- bei schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche bzw. Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl)
- bei Coma und Praecoma hepaticum
- in der Schwangerschaft
- in der Stillzeit

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,3 und 1,8 mg/dl)
- Hypotonie
- Azidose
- latenter oder manifestem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist erforderlich)
- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum ist erforderlich)
- Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder mit koronarer Herzkrankheit, da diese Patienten durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären
- Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom
- Harnausscheidungsbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen (z. B. kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Präparate, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika, Trimethoprim/Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol]) kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit **Spiro comp.-ratiopharm®** wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung potenziell ototoxischer (z. B. Aminoglykoside, Cisplatin) oder nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) sollte unterbleiben.

Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von **Spiro comp.-ratiopharm®** bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

Bei der Therapie mit **Spiro comp.-ratiopharm®** sollten in regelmäßigen Abständen die Serum-Elektrolyte (insbeson-

dere 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.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min bzw. Serum-Kreatinin über 1,5 mg/dl sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen können, sollte die Behandlung mit **Spiro comp.-ratiopharm®** nur unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels erfolgen.

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

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahyperplasie) muss für freien Harnabfluss gesorgt werden, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

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

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

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

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

Die gleichzeitige Anwendung von **Spiro comp.-ratiopharm®** und kaliumhaltigen Präparaten, ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten (z. B. Candesartan, Valsartan) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

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

Neben diesen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Die gleichzeitige Anwendung von **Spiro comp.-ratiopharm®** mit Glucokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Spironolacton und Carbenoxolon können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinträchtigen.

Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch *Spiro comp.-ratiopharm*® verstärkt werden. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock wurden insbesondere in Kombination von Furosemid mit ACE-Hemmern beobachtet. Dies kann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und selten zu einem akuten Nierenversagen führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Spiro comp.-ratiopharm*® und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) sowie Phenytoin können die Wirkung von *Spiro comp.-ratiopharm*® abschwächen. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von *Spiro comp.-ratiopharm*® abschwächen. Umgekehrt kann Furosemid die renale Elimination dieser Arzneimittel verringern, was bei hochdosierter Behandlung zu erhöhten Serum-Spiegeln und zu einem größeren Nebenwirkungsrisiko führen kann.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glycosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit *Spiro comp.-ratiopharm*® entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glycosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside verstärkt werden.

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

Spironolacton kann über eine Verlängerung der Digoxin-Halbwertszeit zu erhöhten Digoxin-Plasma-Spiegeln führen.

Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spironolacton verzögern.

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Cisplatin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden. Dabei auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cisplatin muss *Spiro comp.-ratiopharm*® mit besonderer Vorsicht gegeben werden, da es

zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen kann.

Furosemid kann die nephrotoxische Wirkung bestimmter Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Die Wirkung von Antidiabetika oder pressorischen Aminen (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt sein.

Die Wirkung von Theophyllin oder curareartigen Muskelrelaxantien kann durch Furosemid verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Furosemid und Lithium kann über eine verminderte Lithium-Ausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium-Salzen behandelt werden, den Lithium-Spiegel sorgfältig zu überwachen.

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

Die zeitgleiche Einnahme von *Spiro comp.-ratiopharm*® und Sucralfat ist zu vermeiden, da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt.

Es wurden einzelne Fälle beschrieben, bei denen es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kam. Eine solche Reaktion könnte auch mit *Spiro comp.-ratiopharm*® auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Spiro comp.-ratiopharm® ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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.

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 sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta und damit das intrauterine Wachstum beeinträchtigen. Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie werden für Furosemid diskutiert.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der mater-

nal Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fötus keine ausreichenden Erfahrungen vor. Beim Feten kann dessen Urinproduktion in-utero stimuliert werden. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet.

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Lactation.

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie
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 Arzneimittel-fieber, Vaskulitis oder interstielle 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.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Spironolacton kann bei Frauen zu einer Vertiefung der Stimmlage, bei Männern zu einer Erhöhung der Stimmlage führen. Stimmveränderungen können auch in Form von Heiserkeit auftreten.

Eine Veränderung der Stimmlage geht bei manchen Patienten auch nach Absetzen von *Spiro comp.-ratiopharm*® nicht zurück. Deshalb ist die therapeutische Not-

wendigkeit gegenüber diesem Risiko abzuwägen, insbesondere bei Personen mit Beruf, in denen die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z. B. Theater-, Lehrberufe).

Zustände mit Hyperglykämien können unter der Behandlung mit Furosemid vorkommen.

Ein manifester Diabetes mellitus kann sich verschlechtern, ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei der Therapie mit **Spiro comp.-ratiopharm®** kann es – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolyt-ausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen (u. a. verstärkte Ausscheidung von Elektrolyten wie Natrium, Kalzium, Magnesium, Chlorid). Vorwiegend auftretende Elektrolytstörungen sind Hyperkaliämie und Hyponatriämie. Jedoch kann es zu Behandlungsbeginn infolge übermäßiger Kaliumausscheidung zu einer Hypokaliämie kommen. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium) angezeigt.

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 „Herzkrankungen“) 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.

Unter der Gabe von Spironolacton als Monosubstanz werden – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig bedrohliche Hyperkaliämien beob-

achtet, die bis zum Auftreten von Muskel-lähmungserscheinungen (hyperkalämischer Paralyse) und Herzrhythmusstörungen führen können.

Spironolacton kann eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen oder verschlechtern. Es kann zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen.

Furosemid kann über renale Kalziumverluste zu einer Hypokalzämie führen. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Unter Furosemid wurde bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten (als Folge einer Hypomagnesiämie) in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Unter der Gabe von Furosemid als Monosubstanz kann sich als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter der Behandlung mit **Spiro comp.-ratiopharm®** zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter **Spiro comp.-ratiopharm®** kann ein Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden im Serum auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Ataxie.

Selten: Parästhesien

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kommt es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus). Mit dieser Möglichkeit ist vor allem bei zu schneller i. v.-Injektion – insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom) – zu rechnen.

Herzkrankungen

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 auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation).

Sehr selten: Blutungen der Magenschleimhaut, gastrointestinale Ulcera (auch mit Blutungen).

Unter der Behandlung mit Spironolacton wurden gastrointestinale Krämpfe beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: akute Pankreatitis, intrahepatische Cholestase und Erhöhung der Lebertransaminasen unter Furosemid.

Hepatotoxizität mit Ansteigen der Leberenzyme und histologische nachgewiesener Hepatitis unter Spironolacton.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, z. B. Rötung, Juckreiz, Hautausschlag, bullöse Exantheme, Urtikaria, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität. Ein Lupus erythematodes-artiges Syndrom wurde beschrieben.

Selten: Vaskulitis

Sehr selten: Erythema anulare sowie Lichen ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen, Haarausfall bis zur Alopezie unter der Behandlung mit Spironolacton.

Spironolacton kann bei Frauen zu Hirsutismus führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Osteomalazie nach Gabe von Spironolacton.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter **Spiro comp.-ratiopharm®** kann es vorübergehend zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff kommen.

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch Furosemid auftreten bzw. verschlechtert werden. Hierdurch kann es im äußersten Fall zur Harnsperre mit Überdehnung der Blase kommen.

Selten: interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Wegen seiner Ähnlichkeit mit Geschlechtshormonen kann Spironolacton häufig bei Frauen und Männern zu einer gesteigerten Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen und zu Brustspannung führen. Häufig tritt bei Männern eine meist reversible Gynäkomastie auf.

Bei Frauen wurden das Auftreten von Mastodynie, Zwischenblutungen und Amenorrhoe beschrieben. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Spironolacton kann bei Männern zu Impotenz führen.

Frühgeborene

Bei Frühgeborenen, die mit Furosemid behandelt werden, wurde die Entwicklung einer Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose beschrieben.

Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

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 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 (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 Thrombosenneigung 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 (schlafte Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit *Spiro comp.-ratiopharm*® umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von *Spiro comp.-ratiopharm*® 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.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie) muss für einen freien Harnabfluss gesorgt werden, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Spezifische Antidots gegen Spironolacton und Furosemid 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) Natriumhydrogencarbonatlösung i.v. (Wirkungseintritt: nach wenigen Minuten; Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Der Kaliumstrom in die Zelle wird besonders durch Glucose gefördert: z. B. 200 ml einer 25%igen (1,4 mol/l) Glucoselösung und 25 I.E. Altinsulin (1 I.E. Altinsulin pro 2 g Glucose) i.v. innerhalb von 30–60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

Elimination eines ggf. vorhandenen Kaliumüberschusses

Nach den oben erwähnten Notfallmaßnahmen sollte überschüssiges Kalium durch längerfristig wirkende Maßnahmen aus dem Körper eliminiert werden. Lässt sich die renale Ausscheidung nicht steigern (z. B. durch Injektion von Furosemid), sind extrarenale Eliminationswege zu wählen. Hier ist die orale Gabe von Kationen-Austauschharzen (z. B. Resonium A oder 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: Aldosteron-Antagonisten und High-ceiling-Diuretika
ATC-Code: C03ED01

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 Aldosteron-Spiegel aufgehoben werden.

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

Spironolacton steigert die Natrium- und Chloridausscheidung sowie in geringem Maße die Kalziumausscheidung; reduziert werden die Kalium- und Ammoniumaus-

scheidung 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 Natriuresis 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.

Furosemid

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distaltubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feed-back-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Furosemid wirkt blutdrucksenkend infolge einer gesteigerten NaCl-Ausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize sowie in Folge einer Blutvolumenabnahme.

Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spironolacton

Nach oraler Gabe wird Spironolacton rasch resorbiert (t_{max} 1–2 Stunden). Spironolacton unterliegt bei oraler Applikation einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“ und wird zu 7- α -Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspironolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspironolacton metabolisiert. Maximale Konzentrationen dieser Metabolite treten nach etwa 2–3 Stunden auf. Die 3 erstgenannten Metabolite besitzen, verglichen mit der Muttersubstanz, eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26,68 bzw. 33 %.

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

Die Elimination der Muttersubstanz erfolgt rasch ($t_{1/2}$ ca. 1–2 Stunden), während die Metabolite langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Halbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7- α -Thiomethylspironolacton etwa 3 Stunden und für 6- β -Hydroxy-7- α -Thiomethylspironolacton etwa 10 Stunden.

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 -Hydroxysulfoxid.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit einer Mahlzeit ist die Resorption von Spironolacton gesteigert. Dies resultiert aus einer Zunahme der Serumkonzentration der Muttersubstanz um 50–100 %.

Die diuretische Wirkung von Spironolacton setzt in der Regel langsam ein. Der Effekt ist etwa 2–3 Tage nach Therapiebeginn maximal und klingt etwa in der gleichen Zeit nach Absetzen des Arzneimittels wieder ab.

Spironolacton und seine Metabolite penetrieren die Plazentaschranke. Canrenon geht in die Muttermilch über.

Furosemid

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60–70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Ein Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden.

Maximale Plasma-Spiegel werden nach ca. 60 Minuten gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 95 %; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG (bei Neugeborenen 0,8 l/kg KG).

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10 %) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt zu $\frac{2}{3}$ renal, zu $\frac{1}{3}$ über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 60 Minuten; sie kann bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeituntersuchungen an Ratten mit Spironolacton wurden in hohen, klinisch irrelevanten Dosierungen tumorigene Effekte in Schilddrüse, Hoden, Leber und Uterus beobachtet.

Furosemid

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

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.

Furosemid

In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten an Rattenfeteten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie), sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeteten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon, Natriumdodecylsulfat, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E 171), Chinolingelb-Aluminiumsalz, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Bliester

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

HDPE-Dose mit Polypropylen-Deckel

Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

2153.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Februar 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt