

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiro-lacton Accord 25 mg Filmtabletten

Spiro-lacton Accord 50 mg Filmtabletten

Spiro-lacton Accord 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Spiro-lacton Accord 25 mg Filmtabletten enthalten 25 mg Spiro-lacton

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Tablette enthält 75 mg Lactose-Monohydrat.

Spiro-lacton Accord 50 mg Filmtabletten enthalten 50 mg Spiro-lacton

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Tablette enthält 150 mg Lactose-Monohydrat.

Spiro-lacton Accord 100 mg Filmtabletten enthalten 100 mg Spiro-lacton

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Tablette enthält 300 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Spiro-lacton Accord 25 mg Filmtabletten: Weiße bis blass-weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „AD“ auf einer Seite. Der Durchmesser der 25 mg-Tablette beträgt ca. 8,1 mm.

Spiro-lacton Accord 50 mg Filmtabletten: Weiße bis blass-weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „AE“ auf einer Seite. Der Durchmesser der 50 mg-Tablette beträgt ca. 10,1 mm.

Spiro-lacton Accord 100 mg Filmtabletten: Weiße bis blass-weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „AF“ auf einer Seite. Der Durchmesser der 100 mg-Tablette beträgt ca. 11,2 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Mit kongestiver Herzinsuffizienz assoziierte Ödeme
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- Therapiebegleitend für die Behandlung resistenter Hypertonie
- Nephrotisches Syndrom
- Leberzirrhose mit Aszites und Ödemen
- Diagnose und Behandlung von primärem Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Die Behandlung von Kindern muss unter der Leitung eines spezialisierten Kinderarztes erfolgen. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spiro-lacton bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Erwachsene

Die Dosis ist individuell festzulegen, je nach Krankheitsbild und dem erforderlichen Ausmaß der Diurese. Dosen bis zu 100 mg täglich können als Einzeldosen oder über mehrere Dosen verteilt eingenommen werden.

#### Mit kongestiver Herzinsuffizienz assoziierte Ödeme

Für die Behandlung von Ödemen wird eine anfängliche Tagesdosis von 100 mg Spiro-lacton entweder als Einzeldosis oder über mehrere Dosen verteilt verabreicht. Eine Bandbreite von 25 mg bis 200 mg täglich ist möglich. Die Erhaltungsdosis ist individuell festzulegen.

#### Schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV)

Die Behandlung mit Spiro-lacton gemeinsam mit der standardmäßigen Behandlung ist mit einer Anfangsdosis von 25 mg täglich zu initiieren, falls der Kaliumgehalt im Serum  $\leq 5,0$  mEq/L und der Serumkreatininwert  $\leq 2,5$  mg/dL ( $221 \mu\text{mol/L}$ ) beträgt. Bei Patienten, die eine Dosis von 25 mg einmal täglich gut vertragen, ist eine Dosiserhöhung von bis zu 50 mg einmal täglich möglich, soweit klinisch indiziert. Bei Patienten, die eine Dosis von 25 mg einmal täglich nicht gut vertragen, kann die Dosis auf 25 mg jeden zweiten Tag verringert werden. Siehe Abschnitt 4.4 zu weiteren Informationen hinsichtlich der Überwachung des Kaliumgehalts im Serum sowie des Serumkreatinins.

#### Resistente Hypertonie

Als Anfangsdosis für die Behandlung mit Spiro-lacton wird 25 mg täglich als Einzeldosis empfohlen. Es ist die niedrigste wirksame Dosis einzunehmen, die langsam auf eine Dosis von 100 mg täglich oder höher titriert werden kann.

#### Nephrotisches Syndrom

Die normale Dosis beträgt 100-200 mg/Tag. Für Spiro-lacton wurde bislang keine entzündungshemmende Wirkung festgestellt und das Arzneimittel hat keinen Einfluss auf die zugrundeliegenden pathologischen Vorgänge. Der Einsatz von Spiro-lacton wird nur empfohlen, wenn mit Glukokortikoiden alleine keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

#### Leberzirrhose mit Aszites und Ödem

Die Anfangsdosis liegt bei 100-200 mg pro Tag, beispielsweise auf Basis der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  Ratio. Wenn während der ersten beiden Behandlungswochen

kein ausreichendes Ansprechen auf 200 mg Spiro-lacton festgestellt werden kann, wird Furosemid hinzugefügt und, falls erforderlich, die Spiro-lacton-Dosis schrittweise auf 400 mg pro Tag erhöht. Die Erhaltungsdosis ist individuell festzulegen.

#### Diagnose und Behandlung von primärem Aldosteronismus

Bei Verdacht auf primären Aldosteronismus wird eine Dosis von 100 – 150 mg Spiro-lacton oder bis zu 400 mg täglich eingenommen. Tritt in der Folge eine rapide diuretische und antihypertensive Wirkung ein, ist dies als deutliches Anzeichen für erhöhte Aldosteronproduktion auszulegen. In diesem Fall werden 100 – 150 mg täglich 3 – 5 Wochen vor einem chirurgischen Eingriff eingenommen. Stellt ein chirurgischer Eingriff keine Option dar, ist diese Dosis häufig ausreichend, um Blutdruck und Kaliumkonzentration auf einem normalen Niveau zu halten. In Ausnahmefällen kann eine höhere Dosis erforderlich sein; generell ist die niedrigste wirksame Dosis einzuhalten.

#### Kinder und Jugendliche

Die anfängliche Tagesdosis beträgt 1-3 mg Spiro-lacton pro Kilogramm Körpergewicht, aufgeteilt auf mehrere Dosen. Die Dosis ist je nach Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Die Tablette kann zermahlen oder zerstoßen und dann in Wasser aufgelöst werden, um die Einnahme zu erleichtern. Die Behandlung von Kindern muss unter der Leitung eines spezialisierten Kinderarztes erfolgen. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spiro-lacton bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

#### Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und graduell nach oben zu titrieren, bis die gewünschte Wirkung erreicht wird. Vorsicht ist geboten, besonders in Bezug auf Nierenfunktionsstörungen.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit Mahlzeiten einzunehmen. Maximale Tagesdosen, die mehr als 100 mg betragen, sollten auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR  $<30$  ml pro Minute pro  $1,73 \text{ m}^2$ ) oder akute oder progressive Nierenerkrankung, mit oder ohne Anurie
- Hyponatriämie
- Addisonsche Krankheit
- Hyperkaliämie (Serumkaliumgehalt  $> 5,0$  mmol/L) bei Behandlungsbeginn

- Gleichzeitige Verwendung von kaliumsparenden Diuretika (einschließlich Eplerenon) oder Kaliumergänzungspräparaten, oder bei zweifacher RAAS-Blockade durch die Kombination eines Angiotensin-konvertierenden Enzym-(ACE) Hemmers und einem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB).

Spironolacton ist bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolytstatus

Die Behandlung mit Spironolacton kann zu Hyperkaliämie, Hyponatriämie und möglicherweise einem vorübergehenden Anstieg des Harnstoffstickstoffs (*blood urea nitrogen*, BUN) führen. Patienten, die mit Spironolacton behandelt werden, benötigen eine regelmäßige Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit vorbestehender Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Das Risiko einer Hyperkaliämie steigt mit abnehmender Nierenfunktion. Die Gabe von Spironolacton ist bei Patienten mit Hyperkaliämie und schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Spironolacton kann schwere Hyperkaliämie auftreten, die bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig Kaliumergänzungspräparate erhalten, zum Herzstillstand führen kann (manchmal mit tödlichem Ausgang).

Hyperkaliämie kann mit Parästhesie, Schwäche, leichter Paralyse oder Muskelkrämpfen einhergehen. Die klinische Unterscheidung von Hypokaliämie und Hyperkaliämie ist schwierig. Veränderungen im EKG können erste Anzeichen eines gestörten Kaliumhaushalts sein, obwohl Hyperkaliämie nicht unbedingt zu Anomalien im EKG führt.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton mit anderen kaliumsparenden Diuretika (wie Triamteren und Amilorid), Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika, Angiotensin-II-Antagonisten, Aldosteronblockern, Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Arzneimitteln oder Erkrankungen, die bekanntermaßen Hyperkaliämie verursachen, Kaliumpräparaten, kaliumreicher Ernährung oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann zu schwerer Hyperkaliämie führen. Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Präparats mit Herzglykosiden oder blutdrucksenkenden Mitteln kann eine Anpassung dieser Arzneimittel erforderlich machen.

In Kombination mit anderen Diuretika kann eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Das Präparat sollte bei älteren Patienten oder Patienten mit möglicher Harnwegsobstruktion, eingeschränkter Nierenfunktion oder Erkrankungen, die den Elektrolythaushalt beeinträchtigen, nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei einigen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurde über eine reversible hyperchlorämische metabolische Azidose berichtet, die normalerweise in Verbindung mit Hyperkaliämie auftritt, selbst wenn die Nierenfunktion normal ist.

##### Schwere Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist aufgrund des Risikos von hepatischem Koma Vorsicht geboten.

##### **Hyperkaliämie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz**

Hyperkaliämie kann tödlich sein. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die Spironolacton erhalten, ist die Überwachung und Kontrolle des Serumkaliumspiegels entscheidend. Die empfohlene Überwachung von Kalium und Kreatinin erfolgt eine Woche nach Beginn oder Erhöhung der Spironolacton-Dosis, monatlich in den ersten drei Monaten, dann vierteljährlich über ein Jahr und anschließend alle sechs Monate. Bei einem Serumkaliumspiegel > 5 mEq/l oder einem Serumkreatininspiegel > 4 mg/dl sollte die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Karzinogenität

Tierstudien haben ergeben, dass eine langfristige Behandlung mit hohen Dosen von Spironolacton zu vermehrter Tumorbildung führt. Die Bedeutung dieser Daten für die klinische Anwendung ist unklar. In jedem Fall sind die Vorteile einer Behandlung gegen mögliche langfristige Schäden abzuwiegen, bevor mit der langfristigen Behandlung mit Spironolacton bei jungen Patienten begonnen wird.

##### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

##### **Kinder und Jugendliche**

Aufgrund des Risikos einer Hyperkaliämie sind kaliumsparende Diuretika bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen mit leichter Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. (Spironolacton ist für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert; siehe Abschnitt 4.3)

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

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

##### Wechselwirkungen, die Spironolacton betreffen

##### Kombinationen, die Hyperkaliämie verursachen

Die gleichzeitige Verwendung von kaliumsparenden Diuretika (einschließlich Eplerenon) oder Kaliumergänzungspräparaten, oder zweifache RAAS-Blockade durch die Kombination eines Angiotensin-konvertierenden Enzym-(ACE) Hemmers und einem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) ist aufgrund des Risikos von Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Der Einsatz von ACE-Hemmern in Kombination mit Spironolacton kann zu Hyperkaliämie führen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine vorsichtige Dosierung und genaue Überwachung des Elektrolythaushalts erforderlich.

Die gemeinsame Gabe von Spironolacton und Ciclosporin wird nicht empfohlen, da beide zu einem Anstieg des Kaliumgehalts im Serum führen und ein Risiko schwerer, lebensbedrohlicher Wechselwirkungen besteht.

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

##### Heparin, niedermolekulares Heparin:

Die gemeinsame Anwendung von Spironolacton und Heparin oder niedermolekularem Heparin kann schwere Hyperkaliämie verursachen. Bei der gleichzeitigen Verwendung von Spironolacton und Heparin wurde eine verstärkte Diurese beobachtet.

##### Nicht-steroidale Entzündungshemmer

Acetylsalicylsäure, Mefenaminsäure und Indomethacin können die diuretische Wirkung von Spironolacton aufgrund der Hemmung der intrarenalen Synthese von Prostaglandinen abschwächen. Hyperkaliämie wurde mit dem Einsatz von Indomethacin in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika assoziiert.

##### Interaktionen, die andere Arzneimittel betreffen

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

Antikoagulantien

Spironolacton mindert die Wirkung von Antikoagulantien.

Antihypertensiva

Spironolacton kann die Wirkung von antihypertensiven Wirkstoffen verstärken. Die Dosierung solcher Arzneimittel, insbesondere von ganglienblockierenden Arzneimitteln, kann bei gleichzeitiger Gabe von Spironolacton häufig halbiert werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit Herzglykosiden kann eine Anpassung der Dosierung dieser Arzneimittel erforderlich machen.

Lithium

Diuretika können die renale Clearance von Lithium reduzieren und führen zu einem hohen Risiko von Lithiumtoxizität. Die gleichzeitige Anwendung mit Lithiumsalzen sollte vermieden werden.

Carbenoxolon

Da Carbenoxolon eine Natriumretention verursachen und somit die Wirksamkeit von Spironolacton verringern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.

Digoxin

Es wurde aufgezeigt, dass Spironolacton die Halbwertszeit von Digoxin erhöht, was zu einem erhöhten Digoxingehalt im Serum und damit zu Digitalis-Toxizität führen kann. Bei Patienten, die Digoxin und Spironolacton erhalten, sollte die Digoxin-Wirkung nicht durch Serum-Digoxin-Konzentrationen, sondern durch andere Methoden überwacht werden, es sei denn, der verwendete Digoxin-Test wird nachweislich nicht durch die Spironolacton-Therapie beeinflusst. Falls eine Anpassung der Digoxin-Dosis erforderlich ist, sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer verstärkten oder verminderten Digoxin-Wirkung überwacht werden.

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotension ist möglich.

Cholestyramin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton und Cholestyramin wurde hyperchlorämische metabolische Azidose berichtet, die häufig mit Hyperkaliämie assoziiert wird.

Kortikosteroide, ACTH

Intensivierter Elektrolytverbrauch, insbesondere Hypokaliämie, ist möglich.

Andere WechselwirkungenAmmoniumchlorid

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton und Ammoniumchlorid (z.B. in Lakritze) wurde hyperchlorämische metabolische Azidose berichtet, die häufig mit Hyperkaliämie assoziiert wird.

Cortisolgehalt im Plasma

Spironolacton beeinträchtigt die fluorometrische Methode zur Bestimmung des Cortisolgehalts im Plasma nach Mattingly.

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.

Noradrenalin

Spironolacton mindert die vasokonstriktive Wirkung von Noradrenalin. Bei der Behandlung von Patienten, die einer Regional- oder Allgemeinanästhesie unterzogen werden, ist während der Behandlung mit Spironolacton Vorsicht geboten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spironolacton bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die mit der anti-androgenen Wirkung von Spironolacton assoziiert wird (siehe Abschnitt 5.3). Spironolacton sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Spironolacton.

Diuretika können die Durchblutung der Plazenta verringern und auf diese Weise das intrauterine Wachstum hemmen. Aus diesem Grund sind sie nicht für die standardmäßige Behandlung von Hypertonie und Ödem während der Schwangerschaft geeignet.

Stillzeit

Canrenon, der wichtigste und aktive Metabolit von Spironolacton, geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es liegen keine ausreichenden Informationen zu den Auswirkungen von Spironolacton auf Neugeborene/Säuglinge vor.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spironolacton verzichtet werden soll / die Behandlung mit Spironolacton zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Spironolacton kann zu Impotenz und unregelmäßigen Monatsblutungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Tierstudien legen nahe, dass Spironolacton die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

In Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit liegen keine Daten vor. Nebenwirkungen wie Schwindel, Verwirrung und Kopfschmerzen sind möglich. Das mögliche Auftreten dieser Nebenwirkungen muss daher beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen in Betracht gezogen werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängig.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie (9 %), Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust, einschließlich Gynäkomastie, die bei 13 % der Patienten (bei einer Dosis von weniger als 100 mg) berichtet wurde. Gynäkomastie scheint sowohl von der Dosis und der Dauer der Behandlung abzuhängen und verschwindet meist bei der Beendigung der Behandlung. Andere sehr häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Müdigkeit und Schläfrigkeit.

Die nachstehenden Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Folgende Häufigkeitsangaben wurden verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Gutartige, bösartige und nicht spezialisierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

*Gelegentlich:* Gutartige Neubildung der Brustdrüse (Männer)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopänie (einschließlich Agranulozytose), Anämie, Purpura

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Sehr häufig:* Hyperkaliämie

*Gelegentlich:* Elektrolytungleichgewicht

Psychiatrische Erkrankungen

*Häufig:* Verwirrheitszustand

*Nicht bekannt:* Libidostörung

Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindelgefühl

*Nicht bekannt:* Kopfschmerzen, Ataxie, Lethargie, Schläfrigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

*Häufig:* Übelkeit

*Nicht bekannt:* Gastrointestinale Erkrankung

Leber- und Gallenerkrankungen  
*Gelegentlich:* Leberfunktion anomal

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

*Häufig:* Pruritus, Ausschlag

*Gelegentlich:* Urtikaria

*Nicht bekannt:* Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Alopezie, Hypertrichose, Pemphigoid

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Häufig:* Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Häufig:* Erhöhtes Serumkreatinin, Akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Häufig:* Gynäkomastie\*, Brustschmerzen\*\*

\* Unter der Anwendung von Spironolacton kann sich eine Gynäkomastie entwickeln. Die Entwicklung scheint sowohl von der Dosierung als auch von der Therapiedauer abzuhängen und ist in der Regel nach Absetzen von Spironolacton reversibel. In seltenen Fällen kann eine Brustvergrößerung bestehen bleiben.

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

*Gelegentlich:* Menstruelle Erkrankung  
*Nicht bekannt:* Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Unwohlsein

*Nicht bekannt:* Von Medikamenten ausgelöstes Fieber

#### 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

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen sowie (seltener) Schläfrigkeit, geistige Verwirrung, Schwindelgefühl, makulo-papulöser oder erythematöser Ausschlag oder Durchfall verursachen. Es kann zu Dehydratation kommen.

Sehr hohe Dosierungen (450 mg/Tag) können auch Infertilität verursachen.

Hyponatriämie oder Hyperkaliämie können ebenfalls auftreten, allerdings ist es unwahrscheinlich, dass diese mit einer akuten Überdosierung in Zusammenhang stehen. Symptome einer Hyperkaliämie sind Parästhesie, Schwächezustände, schlaffe Lähmungserscheinungen und Muskelspasmen. Sie sind klinisch gesehen schwerer von den Symptomen einer Hypokaliämie zu unterscheiden. Veränderungen des Elektrokardiogramms stellen die ersten spezifischen Anzeichen eines gestörten Kaliumhaushalts dar. Bislang wurde kein spezifisches Antidot identifiziert. Eine Verbesserung ist nach Absetzen des Medikaments zu erwarten.

Bei Störungen des Elektrolythaushalts und damit in Zusammenhang stehender Dehydratation erfolgt die Behandlung symptomatisch und unterstützend, z.B. durch Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten. Bei Hyperkaliämie ist die Kaliumaufnahme zu verringern und sind kaliumausscheidende Diuretika zu verabreichen, sowie intravenöse Glukose mit Normalinsulin oder oral verabreichten Ionenaustauschharzen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiovaskuläres System, Diuretika, kaliumsparende Mittel, Aldosteron-Antagonist.

ATC-Code: C03DA01

Wirkmechanismus

Spironolacton erhöht als kompetitiver Aldosteronantagonist die Natriumausscheidung und reduziert gleichzeitig den Kaliumverlust im distalen Nierentubulus. Es wirkt allmählich und langanhaltend; die maximale Wirkung wird üblicherweise nach 2 bis 3 Behandlungstagen erreicht. Die Kombination von Spironolacton mit einem konventionellen, proximal wirkenden Diuretikum verstärkt in der Regel die Diurese ohne übermäßigen Kaliumverlust.

*Schwere Herzinsuffizienz: RALES*

Die Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) wurde als multinationale, doppelblinde Studie mit 1663 Patienten mit einer Ejektionsfraktion von  $\leq 35\%$  mit Herzinsuffizienz der Klasse IV der New York Heart Association (NYHA) innerhalb der letzten 6 Monate und Herzinsuffizienz der Klasse III-IV zum Zeitpunkt der Randomisierung durchgeführt. Alle Patienten nahmen ein Schleifendiuretikum ein, 97 % wurden mit ACE-Hemmern und 78 % mit Digoxin behandelt (zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wurden Betablocker noch nicht weitläufig für die Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt und nur 15 % der Studienpopulation wurde mit einem Betablocker behandelt). Patienten mit einem Serumkreatinin-Ausgangswert von  $>2,5$  mg/dL oder einem kürzlich erfolgten Anstieg von 25 % oder einem

Serumkalium-Ausgangswert von  $>5,0$  mEq/L waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 zu der mit 25 mg Spironolacton täglich behandelten Gruppe oder zur Placebogruppe. Für Patienten, die eine Dosierung von 25 mg einmal täglich vertrugen, wurde die Dosis auf 50 mg einmal täglich wie klinisch angezeigt erhöht. Für Patienten, die eine Dosierung von 25 mg täglich nicht vertrugen, wurde die Dosis auf 25 mg jeden zweiten Tag verringert. Der primäre Endpunkt von RALES war Tod jeglicher Ursache. RALES wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten frühzeitig beendet, nachdem eine geplante Zwischenanalyse signifikante positive Auswirkungen auf die Sterblichkeit festgestellt hatte. Spironolacton senkte das Sterblichkeitsrisiko im Vergleich mit Placebo (Sterblichkeit mit Spironolacton 284/841 (35 %); Placebo 386/822 (46 %); Risikoreduzierung 30 %; 95 % Konfidenzintervall 18 % bis 40%;  $p < 0,001$ ). Spironolacton reduzierte zudem das Risiko eines Herzodes, insbesondere des plötzlichen Herzodes und des Todes durch progressive Herzinsuffizienz, signifikant um 31 % im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ –95 % Konfidenzintervall 18–42 %).

Spironolacton reduzierte zudem das Risiko eines Krankenhausaufenthalts aufgrund kardialer Ursachen (definiert als Verschlechterung von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, ventrikulären Arrhythmien oder Myokardinfarkt) um 30 % ( $p < 0,001$ –95 % Konfidenzintervall 18–41 %). In der Spironolacton-Gruppe verbesserte sich der NYHA-Status am Ende der Studie bei 41 % der Patienten und verschlechterte sich bei 38 %. In der Placebogruppe verbesserte sich der Status bei 33 % und verschlechterte sich bei 48 % ( $p < 0,001$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Bisher liegen kaum substantielle Informationen aus klinischen Studien zur Anwendung von Spironolacton bei Kindern und Jugendlichen vor. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen – darauf, dass nur wenige Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, dass Spironolacton in Kombination mit anderen Wirkstoffen untersucht wurde, auf die geringe Anzahl von Patienten, die in den einzelnen Studien untersucht wurde, sowie auf die unterschiedlichen Indikationen. Die Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung bei Kindern und Jugendlichen basieren auf klinischen Erfahrungswerten und auf in der wissenschaftlichen Literatur dokumentierten Fallbeispielen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Etwa 70 % von Spironolacton werden nach der oralen Gabe resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Spironolacton kann durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht werden, jedoch ist die klinische Relevanz dieser

Wirkung nicht gänzlich geklärt. Nach der Einnahme von täglich 100 mg Spironolacton über 15 Tage durch gesunde, nicht nüchterne Probanden betrug die Zeit bis zur maximalen Konzentration im Plasma ( $t_{max}$ ), die maximale Konzentration im Plasma ( $C_{max}$ ) und die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) für Spironolacton jeweils 2,6 h, 80 ng/ml und ca. 1,4 h. Für die 7-Alpha-(Thiomethyl)-Spironolacton und Canrenon-Metaboliten betrug  $t_{max}$  jeweils 3,2 h und 4,3 h,  $C_{max}$  391 ng/ml und 181 ng/ml sowie  $t_{1/2}$  13,8 h und 16,5 h.

#### Verteilung

Sowohl Spironolacton als auch Canrenon werden zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Spironolacton wird in hohem Maße zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt, einschließlich Thiomethyl-Spironolacton und Canrenon.

#### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Spironolacton beträgt ca. 1,5 Stunden; die von 7 $\alpha$ -Thiomethyl-Spironolacton ca. 9 – 12 Stunden und die von Canrenon 10 – 35 Stunden. Die Metabolite werden primär über den Harn und sekundär durch die biliäre Exkretion im Stuhl ausgeschieden. Die renale Wirkung einer Einzeldosis Spironolacton ist nach 7 Stunden am stärksten ausgeprägt und hält mindestens 24 Stunden lang an.

#### Kinder und Jugendliche

Bisher liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Spironolacton bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung bei Kindern und Jugendlichen basieren auf klinischen Erfahrungswerten und auf in der wissenschaftlichen Literatur dokumentierten Fallbeispielen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Spironolacton erwies sich bei Ratten nach Verabreichung hoher Dosen über einen längeren Zeitraum als tumor-erzeugend. Die Bedeutung dieser Befunde für die klinische Anwendung ist unklar.

Präklinische Daten liefern keine Hinweise auf Teratogenität, jedoch wurde bei Kaninchen eine embryofetale Toxizität beobachtet, und eine anti-androgene Wirkung bei Rattennachkommen weckte Bedenken hinsichtlich möglicher negativer Auswirkungen auf die männliche Genitalentwicklung. Auch bei weiblichen Nagetieren wurden bei klinisch relevanter Exposition endokrinschädigende Wirkungen beobachtet. Bei erwachsenen Ratten verlängerte Spironolacton den Östruszyklus, und bei weiblichen Nachkommen, die spät in der Schwangerschaft exponiert wurden, wurden endokrine Funktionsstörungen beobachtet, die bis ins Erwachsenenalter anhielten. Bei Mäusen hemmte Spiro-

nolacton den Eisprung und die Implantation und verringerte dadurch die Fertilität. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Calciumhydrogenphosphat  
Povidon K25  
Pfefferminzöl  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose  
Macrogol  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen:

3 Jahre

HDPE-Flaschen:

24 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten sind entweder in Blisterpackungen (PVC und Aluminium) oder HDPE-Flaschen verpackt.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 20, 28, 30, 50, 60, 90 oder 100 Tabletten.

HDPE-Flaschen: 250, 500, 1000 Tabletten (nur Klinik- oder Großpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Spironolacton Accord 25 mg Filmtabletten:* 95617.00.00

*Spironolacton Accord 50 mg Filmtabletten:* 95618.00.00

*Spironolacton Accord 100 mg Filmtabletten:* 95619.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

05/2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig