

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Osyrol 50-Lasix
(50 mg/20 mg Hartkapseln)

Osyrol 100-Lasix
(100 mg/20 mg Hartkapseln)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Osyrol 50-Lasix
1 Hartkapsel enthält 50 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid.

Osyrol 100-Lasix
1 Hartkapsel enthält 100 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Osyrol 50-Lasix
Hartgelatine kapseln der Größe 1 mit hellblauem Oberteil und weißem Unterteil.

Osyrol 100-Lasix
Hartgelatine kapseln der Größe 0 mit rosa-rottem Oberteil und weißem Unterteil.

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Hartkapsel Osyrol 50-Lasix bzw. 1- bis 4-mal täglich 1 Hartkapsel Osyrol 100-Lasix (entsprechend 50–400 mg Spironolacton und 20–80 mg Furosemid pro Tag). Für die Weiterbehandlung genügen als Erhaltungsdosis meist 1- bis 3-mal täglich 1 Hartkapsel Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix (entsprechend 50–300 mg Spironolacton und 20–60 mg Furosemid pro Tag). In der Regel ist täglich 1 Hartkapsel Osyrol 50-Lasix (entsprechend 50 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid pro Tag) bzw. Osyrol 100-Lasix (entsprechend 100 mg Spironolacton und 20 mg Furosemid pro Tag) ausreichend. Diese Erhaltungsdosis kann je nach Bedarf täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden

den Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind unzerkaut zum Frühstück oder Mittagessen mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. 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

- Überempfindlichkeit gegen Spironolacton oder Furosemid, gegen Sulfonamide (z. B. Sulfonamidantibiotika oder Sulfonylharnstoffe; mögliche Kreuzallergie mit Furosemid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hyperkaliämie,
- schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8),
- schwere Hyponatriämie,
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- Anurie,
- akutes Nierenversagen,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche bzw. Serumkreatinin über 1,8 mg/dl),
- Coma und Praecoma hepaticum im Zusammenhang mit einer hepatischen Enzephalopathie,
- Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.6),
- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix erfordert regelmäßige ärztliche Kontrolle.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

- hepatorenalem Syndrom (rasch progrediente Niereninsuffizienz verbunden mit einer schweren Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose).

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.

Spironolacton kann zu Stimmveränderungen führen. Bei der Entscheidung, ob eine Therapie mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix begonnen werden soll, ist dieses Risiko besonders sorgfältig abzuwägen bei Patienten mit Berufen, in denen die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z. B. bei Schauspielern, Sängern, Lehrern).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spironolacton und kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Präparaten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix wird daher nicht empfohlen.

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

Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium und Chlorid und infolgedessen von Wasser. Auch die Ausscheidung anderer Elektrolyte ist erhöht. Als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung kann es – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen (u. a. verstärkte Ausscheidung von Elektrolyten wie Natrium, Calcium, Magnesium, Chlorid).

Bei der Therapie mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix sollten in regelmäßigen Abständen die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium, Bikarbonat), die harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie der Säure-Basen-Status, gegebenenfalls auch Blutzucker und Blutfette kontrolliert werden.

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko, Elektrolytstörungen zu entwickeln, oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Diarrhö oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix erfordern.

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrunde liegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min bzw. Serumkreatinin über 1,5 mg/dl sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen können, sollte die Behandlung mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix nur unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen.

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon:
In placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %, Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersspanne 75 bis 97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70 bis 96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67 bis 90 Jahre) erhalten hatten. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war nicht mit einem ähnlichen Befund assoziiert.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert werden und es wurde kein einheitliches Muster für die Todesursache festgestellt. Dennoch ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Die Mortalitätsinzidenz war bei Patienten, die andere Diuretika als Begleittherapie zu Risperidon erhalten hatten, nicht erhöht. Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht die Möglichkeit einer Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.

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

Bei einigen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde während der Behandlung mit Spirolacton eine Progression des Tumors beobachtet. Spirolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann den Serumspiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA-Wert) erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

Bei Frühgeborenen müssen (aufgrund einer möglichen Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis) die Nierenfunktion überwacht und eine Nierenultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Die Anwendung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Die gleichzeitige Anwendung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix und kaliumhaltigen Präparaten, ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) oder kaliumsparenden Arzneimitteln (Triamteren, Amilorid) kann zu schweren Hyperkaliämien führen und ist daher zu vermeiden.

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

Auch die Kombination von nicht steroidal Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) mit Spirolacton kann zu Hyperkaliämien führen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix und Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Spirolacton 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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, insbesondere bei erstmaliger Verabreichung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder bei erstmaliger Gabe in höherer Dosierung, können massive Blutdruckabfälle bis zum Schock, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und in Einzelfällen akutes Nierenversagen auftreten. Wenn möglich

sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für 3 Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix und anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Nicht steroidale Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin) sowie Phenytoin können die Wirkung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix abschwächen. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe nicht steroidal Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix abschwächen. Umgekehrt kann Furosemid die renale Elimination dieser Arzneimittel verringern, was bei hoch dosierter Behandlung zu erhöhten Serumspiegeln und zu einem größeren Nebenwirkungsrisiko führen kann.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Behandlung mit Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside verstärkt werden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsade 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), und beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Spirolacton kann über eine Verlängerung der Digoxinhalbwertszeit zu erhöhten Digoxinplasmaspiegeln führen.

Spirolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxinserumkonzentration interferieren.

Neomycin kann die Resorption von Spirolacton verzögern.

Colestyramin: Hyperkaliämie kann im Zusammenhang mit einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose bei Patienten auftreten, die Spirolacton zusammen mit Colestyramin anwenden.

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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix mit besonderer Vorsicht gegeben werden,

da es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen kann.

Furosemid kann die nephrotoxische Wirkung bestimmter Arzneimittel (z.B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen.

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

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

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

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

Die zeitgleiche Einnahme von Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix und Sucralfat ist zu vermeiden, da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt. Die beiden Arzneimittel sollten daher in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt werden, ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen der Kombination oder gleichzeitigen Behandlung mit Furosemid oder mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. (Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten.)

Levothyroxin: Hohe Dosen Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteine inhibieren. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels. Die Schilddrüsenhormonspiegel sollten überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Cyclosporin A.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung durch Röntgenkontrastmittel trat unter Behandlung mit Furosemid eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung häufiger auf als bei Risikopatienten, die nur

eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix auftreten. Die gleichzeitige Anwendung mit Chloralhydrat wird deshalb nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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, die zu nicht eindeutig ausgebildeten äußeren Geschlechtsorganen (Zwitterbildung) bei männlichen Neugeborenen führen können.

Zur Ausscheidung von Spironolacton in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Der pharmakologisch aktive Metabolit Canrenoat ist 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 maternalen 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 Fetus 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 Laktation.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (z.B. durch das Auftreten von Nebenwirkungen wie ein unerwünscht starker Blutdruckabfall) das Konzentrations- und Reaktionsvermögen des Patienten so weit verändern, dass in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von be-

sonderer Bedeutung sind, ein Risiko entsteht, wie z.B. bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Hämokonzentration (bei übermäßiger Diurese).

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Selten: Leukopenie, Eosinophilie.

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Selten: schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9).

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

Nicht bekannt: Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses.

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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix nicht zurück.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4):

Sehr häufig: Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Dehydratation und Hypovolämie (besonders bei älteren Patienten), Triglyceride im Blut erhöht.

Häufig: Hyperkaliämie (durch *Spironolacton*, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion), Hyponatriämie und Hypochlorämie (insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid und bei Aufnahme größerer Mengen Wasser), Cholesterin im Blut

erhöht, Harnsäure im Blut erhöht und Gichtanfänge.

Gelegentlich: eingeschränkte Glucosetoleranz und Hyperglykämie. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Hypokaliämie (zu Behandlungsbeginn, insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten Kaliumverlusten, z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhö); Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, metabolische Alkalose (unter *Furosemid*), hyperchlorämische metabolische Azidose (unter *Spironolacton*), Pseudo-Bartter-Syndrom (im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitanwendung von *Furosemid*).

Vorwiegend auftretende Elektrolytstörungen sind Hyperkaliämie und Hyponatriämie. Jedoch kann es zu Behandlungsbeginn infolge übermäßiger Kaliumausscheidung zu einer Hypokaliämie kommen.

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 äußern.

Im Zusammenhang mit einer Hypovolämie, Dehydratation oder Hyperkaliämie können Schwindel oder Krämpfe in den Beinen auftreten.

Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen. Störungen des Elektrolytgleichgewichts, insbesondere ausgeprägte Elektrolytstörungen, müssen korrigiert werden.

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.

Unter der Gabe von *Spironolacton* als Monosubstanz werden – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – häufig bedrohliche Hyperkaliämien beobachtet, die bis zum Auftreten von Muskellähmungserscheinungen (hyperkaliämischer Paralyse) und Herzrhythmusstörungen führen können.

Eine durch *Furosemid* verursachte Hypokaliämie kann sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Eine Hypokalzämie kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Als Folge einer Hypomagnesiämie wurde in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Es kann zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit/Somnolenz, Verwirrheitszustände, Ataxie.

Selten: Parästhesien.

Nicht bekannt: Lethargie (unter *Spironolacton*). Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Hörstörungen, meist reversibel, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom). Taubheit (manchmal irreversibel).

Selten: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen:

Selten: Vaskulitis.

Nicht bekannt: Hypotonie einschließlich Orthostasesyndrom (siehe Abschnitt 4.4), Thrombose (insbesondere bei älteren Patienten).

Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit.

Selten: Erbrechen, Diarrhö, Obstipation.

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

Nicht bekannt: gastrointestinale Krämpfe (unter *Spironolacton*).

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: intrahepatische Cholestase und Transaminasen erhöht (unter *Furosemid*).

Nicht bekannt: Hepatitis, Hepatotoxizität mit Ansteigen der Leberenzyme und histologisch nachgewiesener Hepatitis (unter *Spironolacton*).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Ausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Photosensibilität, Hirsutismus bei Frauen (durch *Spironolacton*).

Sehr selten: Erythema anulare, Lichen-ruberplanus-ähnliche Hautveränderungen, Haarverlust bis zur Alopezie, Lupus-ähnliches Syndrom.

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und

systemischen Symptomen (DRESS), lichenoiden Reaktionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe).

Sehr selten: Osteomalazie (nach Gabe von *Spironolacton*).

Nicht bekannt: Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oftmals im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr häufig: Kreatinin im Blut erhöht.

Häufig: Urinvolumen erhöht.

Selten: tubulointerstitielle Nephritis.

Nicht bekannt: Natrium im Urin erhöht, Chlorid im Urin erhöht, Blutharnstoff erhöht, Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) bis hin zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Nierenversagen, insbesondere im Zusammenhang mit einer verminderten renalen Perfusion (siehe auch Abschnitt 4.5), Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis bei Frühgeborenen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: bei Frauen und Männern gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen, Brustspannung; meist reversible und von der Behandlungsdauer abhängige Gynäkomastie bei Männern (wegen der Ähnlichkeit von *Spironolacton* mit Geschlechtshormonen).

Gelegentlich: Mastodynie, Zwischenblutungen, Amenorrhö bei Frauen; Impotenz bei Männern (durch *Spironolacton*).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Nicht bekannt: Progression eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:

Nicht bekannt: erhöhtes Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli, wenn Frühgeborene in den ersten Lebenswochen mit *Furosemid* behandelt werden.

Allgemeine Erkrankungen:

Selten: 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

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 von 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. Vorhofflimmern, Kammerflimmern, AV-Block), 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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix 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 Osyrol 50-Lasix bzw. Osyrol 100-Lasix zu vermindern.

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

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

Spezifische Antidote 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-Austauscherharzen (z. B. Resonium A oder Calcium 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.

Sofortmaßnahmen bei anaphylaktischem Schock:

Bei den ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria oder Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose):

- Venösen Zugang schaffen.
- Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff!
- Falls nötig sind weitere, ggf. auch intensivmedizinische Maßnahmen (u. a. Gabe von Epinephrin, Volumenersatzmittel, Glukokortikoid) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteron-Antagonist und High-ceiling-Diuretikum, 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 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 Calciumausscheidung; reduziert werden die Kalium- und Ammoniumausscheidung sowie die Azidität des Harns. Spironolacton vermindert die renale Magnesiumausscheidung.

Bei alleiniger Anwendung hat Spironolacton nur eine geringe diuretische Wirksamkeit. Durch zusätzliche Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika kann die Natriurese weiter gesteigert werden.

Spironolacton kann über eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate die Serumharnstoffkonzentration erhöhen.

Ein blutdrucksenkender Effekt bei Hypermineralokortikoidsyndromen bzw. bei verschiedenen Erkrankungen mit primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus ist erwiesen.

Furosemid

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung des Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Ionen-Carriers 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, sodass 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 Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasoconstrktorische Reize sowie infolge 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 -Thiospironolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7- α -Thiomethylspironolacton bzw. 6- β -Hydroxy-7- α -thiomethylspironolacton metabolisiert. Maximale Konzentrationen dieser Metaboliten treten nach etwa 2–3 Stunden auf. Die drei erstgenannten Metaboliten 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 Metaboliten.

Die Plasmaproteinbindung von Spironolacton und Canrenon beträgt in Abhängigkeit von der Methodik etwa 90% (Gleichgewichtsdialyse) bzw. 98% (Ultrafiltration). Die Elimination der Muttersubstanz erfolgt rasch ($t_{1/2}$ etwa 1–2 Stunden), während die Metaboliten 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 Metaboliten 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 Serumkonzentrationen der Muttersubstanz und Metaboliten um 50 bis 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 Metaboliten penetrieren die Plazentaschranke. Canrenon geht in die Muttermilch über.

Furosemid

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60 bis 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 Plasmaspiegel 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 zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Fäzes.

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

Spironolacton

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

Furosemid

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

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 Körpergewicht beobachtet. Endokrine Störungen bei beiden Geschlechtern (Veränderungen von Hormonkonzentrationen im Plasma) wurden schon bei ca. 80 mg/kg, Verminderung der Prostatagewichte 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 Rattenfetten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie) sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfetten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Osyrol 50-Lasix

Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose; Poly(O-carboxymethyl)amylopektin, Natriumsalz; Talkum; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Indigocarmin (E 132); Titandioxid (E 171); Gelatine.

Osyrol 100-Lasix

Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose; Poly(O-carboxymethyl)amylopektin, Natriumsalz; Talkum; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Erythrosin (E 127); Titandioxid (E 171); Eisen(III)-oxid (E 172); Eisen(II,III)-oxid (E 172); Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Osyrol 50-Lasix
2 Jahre.

Osyrol 100-Lasix
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Osyrol 50-Lasix

Nicht über 25°C lagern.

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

Osyrol 100-Lasix

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blister.

Packungen mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

Klinikpackung mit 300 (10 x 30) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Osyrol 50-Lasix: 474.00.01
Osyrol 100-Lasix: 474.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. März 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt