

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALDACTONE®
200 mg / 10 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Ampulle enthält 200 mg Kaliumcanrenoat in 10 ml wässriger Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle enthält 23 mg Natriumcarbonat, 69 mg Natriumchlorid und 34,53 mg Kaliumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis hellgelbe Lösung
pH – Wert: 10,7 – 11,2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus), sofern nicht eine Operation angezeigt ist.
- Erkrankungen mit Störungen der Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanz, bei denen wegen eines Hyperaldosteronismus andere Formen der Behandlung unzureichend oder ungeeignet sind:
 - Sekundärer Hyperaldosteronismus bei chronischen, dekompensierten Herzerkrankungen mit Ödemen
 - Leberzirrhose mit Aszites und Ödemen

Die intravenöse Therapie mit Aldactone® empfiehlt sich, wenn ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist, oder wenn eine orale Therapie mit Aldosteron-Antagonisten z. B. wegen Resorptionsstörungen (portale Hypertension) oder Einnahmeschwierigkeiten (Bewußtseinsstörungen), nicht möglich ist.

Sobald als möglich soll auf eine orale Therapie übergegangen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Aldactone® ist auf einen möglichst kurzen Zeitraum zu begrenzen und die Notwendigkeit der Anwendung fortlaufend zu überprüfen.

Ein starres Therapieschema lässt sich nicht angeben, da der Behandlungsplan dem individuellen Krankheitszustand angeglichen werden muss und oft vom Ausmaß des bestehenden Aldosteronismus abhängt.

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen der Inhalt von 1 - 2 Ampullen (200 bis 400 mg Kaliumcanrenoat), in Ausnahmefällen max. 4 Ampullen (800 mg Kaliumcanrenoat) über den Tag verteilt langsam intravenös injiziert oder - bei höherer Dosierung - als Kurzinfusion verabfolgt.

Kinder und Jugendliche

Kinder bis zu einem Körpergewicht von 50 kg erhalten für 3 - 5 Tage maximal 4 - 5 mg/kg KG täglich, für die anschließende Behandlung maximal 2 - 3 mg/kg KG, Säuglinge erhalten für 2 - 4 Tage maximal 2 - 3 mg/kg KG täglich sowie maximal 1,5 - 2 mg/kg KG täglich für die anschließende Behandlung.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder erhalten die Tagesdosis am besten in einer dem Alter und dem Zustand entsprechenden Lösungsmenge verteilt auf drei Gaben im Abstand von je einer Stunde langsam i.v. als Kurzinfusion.

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Ampulle (=10 ml) soll nicht schneller als in etwa 3 Minuten intravenös verabreicht werden, da gelegentlich Nausea oder lokale Venenschmerzen auftreten können. Dünne Venen sind für die Injektion nicht gut geeignet.

Wichtig ist, dass die Ampulle erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet wird. Längeres Stehenlassen könnte eine Trübung der Lösung verursachen.

Eine geringe Opaleszenz der Injektionslösung beeinträchtigt Wirkung und Verträglichkeit nicht. Zeigt die Lösung eine deutliche Trübung oder Ausflockung - dies kann in Ausnahmefällen durch eine vorangegangene unzweckmäßige Lagerung eintreten - darf sie nicht mehr verwendet werden.

Bei höherer Dosierung oder wenn zur besseren Verträglichkeit erforderlich, kann die Tagesdosis auch über den Tag verteilt oder in Form einer Kurzinfusion (in ca. 30 Minuten) appliziert werden. Hierzu wird der Inhalt einer Ampulle (10 ml) in 250 ml isotonischer Kochsalzlösung zur intravenösen Infusion gegeben.

Keinesfalls mit anderen Lösungen mischen, da sonst Ausfällungen zu erwarten sind!

Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden!

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die intravenöse Applikation von Aldactone® gewährleistet sein muss.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - Hyperkaliämie
 - Hyponatriämie
 - Anurie
 - akutes Nierenversagen
 - Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatininwerten über 2 mg/100 ml und einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
 - Schwangerschaft und Stillzeit
-

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Serumkreatinin zwischen 1,2 mg/dl und 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 30 ml/min),
- Patienten, die als Folge ihrer Grunderkrankung zu Azidose und/oder Hyperkaliämie neigen (z.B. Diabetes mellitus),
- Hypotonie,
- Hypovolämie.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaliumcanrenoat und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstituenten oder ACE-Hemmern kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen. Die Kombination der vorgenannten Arzneimittel mit Kaliumcanrenoat wird daher im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 37,1 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Aldactone® enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Ampulle. Bei intravenöser Applikation können Schmerzen an der Injektionsstelle auftreten.

Laborkontrollen

Die Behandlung mit Aldactone® erfordert eine regelmäßige Kontrolle von Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serumkreatinin und des Säure-Basen-Status.

Eine engmaschige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche sowie bei Anwendung von Aldactone® in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Kalium-Spiegels führen können (siehe unter Abschnitt 4.5).

Intoxikation

Siehe Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel im Abschnitt 4.9.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Aldactone® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Aldactone® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kaliumcanrenoat kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken:

- Diuretika: Reduktion der Diuretikadosis möglich
- Antihypertonika

Kaliumcanrenoat kann die Wirkung folgender Arzneimittel vermindern:

- Norepinephrin oder Epinephrin
- Carbenoxolon (Größere Mengen von Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.)

Die Wirkung von Kaliumcanrenoat kann vermindert werden durch die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin). Zudem besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie.

In Kombination mit Kaliumsalzen (z.B. Kaliumchlorid), mit Substanzen, die die Kaliumausscheidung vermindern (kaliumsparende Diuretika wie Triamteren oder Amilorid), oder mit ACE-Hemmern kann es zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels bis hin zu schweren, unter Umständen lebensgefährlichen Hyperkaliämien kommen (siehe unter Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern und Schleifen-Diuretika kann ein akutes Nierenversagen auftreten.

Eine Kombination mit ACE-Hemmern kann zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinin-Spiegels führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Kaliumcanrenoat kann zu erhöhten Digoxin-Blutspiegeln führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aldactone® ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Aldactone® kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Gelegentlich treten Thrombozytopenie oder eine Eosinophilie bei Patienten mit Leberzirrhose auf.

Selten wird eine Agranulozytose beobachtet.

Endokrine Erkrankungen

Weibliche Patienten

Mastodynie und Hirsutismus können auftreten.

Häufig werden Zwischenblutungen und Postmenopausenblutungen beobachtet.

Gelegentlich kommt es zu Amenorrhoe (von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängig).

Selten sind Stimmveränderungen, z.B. in Form von Heiserkeit oder auch Vertiefung der Stimmlage, möglich.

Männliche Patienten

Bei Männern kann es zu gesteigerter Berührungsempfindlichkeit der Mamillen und/oder zu Gynäkomastie kommen. Die Gynäkomastie kann sich unter Umständen auch nach Absetzen des Präparates nicht zurückbilden.

Häufig kann es bei Männern zu Potenzstörungen kommen.

Selten sind Stimmveränderungen, z.B. in Form von Heiserkeit, möglich. Die beschriebenen Stimmveränderungen bei weiblichen und männlichen Patienten gehen in manchen Fällen auch nach Absetzen des Arzneimittels nicht zurück. Deshalb ist die therapeutische Notwendigkeit gegenüber dem Risiko abzuwägen, insbesondere bei Berufen, bei denen die Stimme eine besondere Bedeutung hat (z.B. Theater-, Lehrberufe).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig wird eine Erhöhung des Harnsäure-Spiegels beobachtet.

Gelegentlich kann (insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion) eine Hyperkaliämie auftreten.

Eine Hyponatriämie ist vor allem nach ausgiebiger Flüssigkeitszufuhr möglich.

Diese Elektrolytveränderungen können sich als kardiale Arrhythmien, Müdigkeit, allgemeine Muskelschwäche, Muskelverspannungen, z.B. Wadenkrämpfe, oder Schwindel bemerkbar machen.

Eine hyperchlorämische metabolische Azidose kann induziert oder verstärkt werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig können zentralnervöse Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Schläfrigkeit (Lethargie) oder Ataxie, auftreten.

Selten wurde bei Überschreiten der empfohlenen Tageshöchst-dosis ein passageres Verwirrtheitsyndrom beobachtet, das nach Verringerung der Dosis oder vorübergehender Unterbrechung der Therapie abklang.

Herz-Kreislauf-System

Bei stark erniedrigtem Blutdruck kann es zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks kommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Diarrhoe, Gastritis, Magenblutungen und Ulcerationen sind möglich.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten ist Hepatotoxizität mit Hepatitis beschrieben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten treten allergische Hautreaktionen (Rötung, Urticaria, Erythema anulare, Lupus erythematodes- und Lichenruberplanus-ähnliche Hautveränderungen) oder Alopezie auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten kommt es zu Osteomalazie.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Wie bei jeder diuretischen Therapie kann es bei klinisch gesunder und bei geschädigter Niere zu einem reversiblen Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe kommen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig kann es während der Injektion zu Übelkeit und/oder Schmerzen an der Injektionsstelle kommen.

Untersuchungen

Kaliumcanrenoat kann die Störung diagnostischer Tests (z.B. Digoxin-RIA) verursachen.

Bei der Cortisol-Bestimmung nach Mattingly kann Aldactone® zu falsch erhöhten Werten führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Somnolenz und Verwirrheitszustände treten vor allem als Folge von Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie) auf. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen (z.B. AV-Block, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Herzstillstand) sowie EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes) können auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Therapie der 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 bis 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 Glukose gefördert: z.B. 200 ml einer 25 %igen (1,4 mol/l) Glukoselösung und 25 I.E. Altinsulin (1 I.E. Altinsulin pro 2 g Glukose) i.v. innerhalb von 30 bis 60 Minuten infundieren (Wirkungsdauer: mehrere Stunden).

- Elimination eines gegebenenfalls 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 Kationenaustauscherharzen (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 oben genannten Maßnahmen keine Normalisierung der extrazellulären Kaliumkonzentration erreichen, ist eine Peritoneal- oder Hämodialyse unumgänglich.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Therapie der Hyponatriämie

Natriumchlorid-Lösung (1-molar) oder bei gleichzeitiger Azidose Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1-molar) jeweils als Zusatz zu einer Trägerlösung infundieren.
Vorsicht bei Verdünnungshyponatriämie! Hier ist Wasserrestriktion die wichtigste Maßnahme.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kaliumsparende Diuretika; Aldosteron-Antagonist
ATC-Code: C03DA02

Kaliumcanrenoat hemmt kompetitiv die Wirkung des Aldosterons und führt so zu einer Steigerung der Natriurese und Diurese bei gleichzeitiger Erhaltung von Kalium und Magnesium im Organismus.

Aldactone® führt zu einer Ödemausschwemmung - auch in Fällen von Therapieresistenz gegenüber anderen Diuretika.

Die diuretische Wirkung von parenteralem Aldactone® tritt - abhängig vom Schweregrad des vorbestehenden Hyperaldosteronismus - innerhalb der ersten 3-6 Stunden nach parenteraler Gabe ein und kann bis zu 72 Stunden anhalten.

Zusätzlich konnte unmittelbar nach parenteraler Applikation eine positiv-inotrope Wirkung von Aldactone® mittels Katheteruntersuchungen nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kaliumcanrenoat, das Kaliumsalz der Canrenoinsäure, wird wegen der guten Löslichkeit in wässrigen Medien als injizierbarer Aldosteron-Antagonist eingesetzt. Nach parenteraler Applikation erfolgt eine schnelle Umwandlung in Canrenon. Der Maximalspiegel von Canrenon wird innerhalb der ersten Stunde erreicht, der Plasmaspiegel klingt biphasisch mit einer Halbwertszeit von ca. 5 Stunden bzw. ca. 14 Stunden ab.

Ab der 14. Stunde konnte eine terminale Halbwertszeit von ca. 43 Stunden berechnet werden. Daher muss in der länger dauernden Therapie mit einer Kumulation von Canrenon gerechnet werden.

Canrenon und Canrenoinsäure werden in sehr geringen Mengen im Urin ausgeschieden, hauptsächlich als Glucuronsäureester. Innerhalb von 5 Tagen wurden nach parenteraler Applikation von radioaktiv markiertem Kaliumcanrenoat ca. 48 % der Radioaktivität im Urin und ca. 14 % der Radioaktivität in den Faeces nachgewiesen.

Bei Niereninsuffizienz kann die Ausscheidung von Canrenon und Canrenon-Metaboliten vermindert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität / subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund, Affe) durchgeführt. In der Untersuchung an der Ratte zeigte sich in der hohen Dosis ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsen- und Hodenadenomen.

Die längerfristige orale Verabreichung hoher Dosen von Kaliumcanrenoat an Hunde und Affen führte zur Ausprägung antiandrogener Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Ausführliche Untersuchungen zur Genotoxizität von Kaliumcanrenoat und den Metaboliten Canrenon und Canrenon-6,7-Epoxid erbrachten keine Hinweise auf eine klinisch relevante mutagene Wirkung. Der Wirkmechanismus der kanzerogenen Wirkung ist daher ungeklärt.

In einer Langzeituntersuchung an Ratten traten bei einem Rattenstamm vermehrt Tumoren und Leukämien auf.

Reproduktionstoxizität

Kaliumcanrenoat ist plazentagängig. Bei Verabreichung von Kaliumcanrenoat an trächtigen Hunden traten Anomalien der Genitalien (Kryptorchismus, Feminisierung) bei den Feten auf.

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.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Fertilität und zur peri-/postnatalen Entwicklung sind nicht durchgeführt worden.

Für den Menschen liegen über die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe unter Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke und Kaliumhydroxid zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt direkt nach dem Öffnen und dem Verdünnen verwendet werden. Sollte das nicht getan werden, ist der Anwender für die Verwendung und den Zustand der Lösung bei der Verabreichung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Ampullen (farbloses Glas Typ I) mit je 10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Deutschland

phone +49 30 338427-0
email info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

16.120

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.03.1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und Apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten
