RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spiridazide 25 mg + 25 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:
Principi attivi: spironolattone 25 mg e idroclorotiazide 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spiridazide è indicata per stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Scompenso cardiaco: la posologia media di Spiridazide nello scompenso cardiocircolatorio è di una capsula tre-quattro volte al giorno; questa può essere variata in rapporto alla risposta individuale.

Cirrosi epatica con ascite ed edema: la posologia media di Spiridazide nella cirrosi epatica è di una capsula 4 volte al giorno; tale posologia può essere variata in rapporto alla risposta individuale.

Le combinazioni a dose fissa non sono indicate per la terapia iniziale di edema o ipertensione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai tiazidici o solfonamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anuria;
- Insufficienza renale acuta;
- Deterioramento della funzione escretoria renale;
- Iperkaliemia, Morbo di Addison o altre condizioni associate con iperkaliemia;
- Grave insufficienza epatica;
- Ipercalcemia;
- Supplementazione di potassio, sia sotto forma di farmaco o come una dieta ricca di potassio, non dovrebbe normalmente essere somministrata in associazione con Spiridazide.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In corso di terapia con Spiridazide in genere non si deve fornire alcun apporto supplementare di potassio (sotto forma di supplementazioni con integratori di potassio o diete ad elevato tenore potassico) per evitare il rischio di iperkaliemia.

L'uso concomitante di medicinali noti per causare iperkaliemia in associazione con idroclorotiazide/spironolattone può provocare severa iperkaliemia.

I pazienti che ricevono terapia con Spiridazide devono essere attentamente valutati per possibili disturbi di fluidi e dell'equilibrio elettrolitico in particolare negli anziani.

Preparati digitalici possono di per sé modificare il quadro elettrolitico del sangue, ed accentuare pertanto gli effetti metabolici della ipokaliemia nei soggetti che siano contemporaneamente trattati con Spiridazide.

I primi sintomi patognomonici di eventuali turbe del ricambio idroelettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, astenia, sonnolenza, agitazione, crampi muscolari, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali.

Nel corso di trattamenti prolungati con tiazidici sono stati raramente osservati segni di alterato equilibrio funzionale delle paratiroidi, con ipercalcemia ed ipofosfatemia. Comunque non sono mai state segnalate le tipiche complicanze dell'iperparatiroidismo quali litiasi renale ed osteoporosi. I tiazidici possono determinare una riduzione dello iodio sierico legato alle proteine, senza peraltro che ciò sia indice di distiroidismo.

Alcuni pazienti portatori di edema refrattario possono manifestare iperazotemia e iperammoniemia a seguito di trattamento con Spiridazide. Tale fenomeno sembra correlato a variazione del filtrato glomerulare (iperazotemia prerenale) piuttosto che a nefrotossicità. Tali manifestazioni regrediscono spontaneamente a seguito della sospensione temporanea della terapia.
La più frequente alterazione del quadro elettrolitico in corso di terapia con Spiridazide è l'iponatriemia da diluizione; questa può essere corretta mediante restrizione dell'apporto di liquidi, mediante terapia corticosteroidea oppure con l'impiego di diuretici osmotici (mannitolo, urea) i quali non possono peraltro essere usati nei soggetti uremici e nei portatori di insufficienza renale grave. Raramente in corso di terapia con Spiridazide può instaurarsi una sindrome iposalina conclamata che si differenzia dall'iponatriemia da diluizione in quanto non si accompagna a ritenzione idrica.
La correzione di tale condizione si basa sulla temporanea sospensione della terapia diuretica e sulla somministrazione di sali di sodio. Sebbene raramente per la presenza dello spironolattone può manifestarsi anche iperkaliemia, che però consegue solo a regimi dietetici particolarmente ricchi di potassio, oppure si manifesta in soggetti defedati ed in presenza di spiccata contrazione della diuresi (meno di un litro nelle 24 ore). In tali pazienti è utile la determinazione seriata degli ionogrammi sierici. Una volta che si sia diagnosticato uno stato di iperkaliemia, esso può essere prontamente contrastato mediante infusione rapida di soluzione glucosata ipertonica (20-50%) e insulina pronta (0,25-0,5 unità per grammo di glucosio). Ovviamente si dovrà anche sospendere la somministrazione di Spiridazide, evitare supplementi di sali di potassio e limitare la quantità di potassio assunta con il regime alimentare.

Per la componente tiazidica, nei pazienti affetti da lupus eritematoso, la somministrazione di Spiridazide può accentuare la sintomatologia sistemica.
I diuretici tiazidici possono causare iperglicemia e rendere manifesto un diabete latente. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di ipoglicemizzante orale.
I tiazidici possono anche indurre iperuricemia secondaria.

Nei rarissimi casi di edema resistente alla Spiridazide, la somministrazione associata di glucocorticoidi (per esempio 15-20 mg di prednisolone al giorno) può migliorare la risposta diuretica.

Spironolattone ha dimostrato di essere un tumorigeno in studi di tossicità cronica nei ratti. Come ogni farmaco ad alta attività biologica il preparato va somministrato nei casi di effettiva necessità.
Nei pazienti trattati con Spiridazide che manifestano vomito insistente o che sono contemporaneamente sottoposti a fluidoterapia parenterale, si consiglia di tenere sotto controllo gli elettroliti ematici ed urinari. I

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

primi sintomi patognomonici di eventuali turbe del ricambio idroelettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, astenia, sonnolenza, agitazione, crampi muscolari, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali.

In soggetti con grave cirrosi epatica o in quelli in trattamento con glucocorticoidi o con ACTH, l'eventuale stato ipokaliemico con diuresi accentuata può essere contrastato mediante adeguato apporto di elettroliti per via orale.

Nei pazienti con funzione epatica deteriorata la somministrazione del medicinale, determinando alterazioni minori del bilancio idrico ed elettrolitico, potrebbe scatenare la rapida evoluzione verso il coma epatico.

In corso di anestesia, locale o generale, si dovrà tenere conto che idroclorotiazide e spironolattone deprimono la sensibilità dei vasi alle catecolamine.

Ginecomastia può svilupparsi in associazione con l'uso di spironolattone; lo sviluppo di ginecomastia sembra essere correlato sia al dosaggio che alla durata della terapia ed è normalmente reversibile quando il trattamento con Spiridazide è interrotto.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario
I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e tipicamente insorgono entro ore fino a settimane dall'inizio della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista.
Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono includere una storia di allergia ai sulfamidici o alla penicillina.
Gli effetti antiipertensivi dell'idroclorotiazide possono inoltre essere esaltati nei soggetti simpaticectomizzati.

Cancro della pelle non melanoma
In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.
I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta
Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide.
All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Spiridazide deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di Spiridazide con i seguenti farmaci o fonti di potassio può determinare una grave iperkaliemia:

- altri diuretici risparmiatori di potassio;
- ACE-inibitori;
- antagonisti recettoriali dell'angiotensina II;
- antagonisti dell'aldosterone;
- farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), ad esempio, indometacina;
- eparina ed eparina a basso peso molecolare;
- altri farmaci noti per causare iperkaliemia;
- integratori di potassio;
- sostituti del sale contenenti potassio.

In aggiunta ad altri medicinali noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim/sulfametossazolo (co-trimossazolo) con spironolattone/idroclorotiazide può provocare iperkaliemia clinicamente rilevante.

L'eventuale ipotensione ortostatica può aggravarsi con l'assunzione concomitante di alcool, barbiturici o anestetici.

L'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo dei diuretici dell'ansa, dei tiazidici e dei risparmiatori di potassio può essere attenuato dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). La combinazione di diuretici risparmiatori di potassio con i FANS può causare iperkaliemia severa. Quindi, quando Spiridazide e FANS sono somministrati contemporaneamente, i pazienti devono essere controllati per determinare se è ottenuto l'effetto diuretico desiderato.

L'uso concomitante di corticosteroidi o di ormone adrenocorticotropo ACTH può intensificare la perdita di elettroliti ed in particolare indurre ipokaliemia.

Il trattamento con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'adeguamento posologico di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina.

Sia lo spironolattone che idroclorotiazide causano una riduzione della risposta vascolare alle ammine pressorie. I pazienti sottoposti ad anestesie regionali o generali che assumono Spiridazide dovranno essere trattati con prudenza. I tiazidici possono anche potenziare la risposta alla tubocurarina.

La somministrazione concomitante di litio e di diuretici tiazidici comporta una riduzione della clearance renale del litio con un conseguente aumento dei livelli sierici di litio e del rischio di reazioni tossiche.

L'uso concomitante di digossina e di spironolattone può comportare una riduzione della clearance renale della digossina con aumento dei livelli sierici della stessa e conseguente tossicità digitalica. È necessario, pertanto, monitorare la risposta clinica ed i livelli sierici dei pazienti ed adeguare il dosaggio della digossina per evitare alterazioni dei livelli di digitale desiderati.
Spironolattone ed i suoi metaboliti possono interferire con il dosaggio radioimmunologico della digossina.

Lo spironolattone si lega al recettore degli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA) nei pazienti con cancro della prostata trattati con abiraterone. L'uso con abiraterone non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle donne in gravidanza presunta o accertata e nelle nutrici, l'impiego di Spiridazide richiede che i potenziali effetti terapeutici siano valutati in rapporto con i possibili rischi per la madre e il feto.

Gravidanza

Spironolattone

Non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Spironolattone o i suoi metaboliti possono attraversare la barriera placentare. Gli studi sugli animali hanno mostrato femminilizzazione dei genitali nella prole di sesso maschile.

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Spironolattone

Canrenone, metabolita attivo di spironolattone, viene escreto nel latte materno. L'uso durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Spiridazide durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spiridazide può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Se i pazienti che assumono Spiridazide soffrono di sonnolenza o capogiri, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

In relazione alla somministrazione di Spiridazide potrebbero manifestarsi gli eventi avversi riportati con i singoli principi attivi somministrati in monoterapia.

Le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, le più frequenti per prime, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) incluse segnalazioni isolate; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Idroclorotiazide

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: trombocitopenia, talvolta con porpora.

Molto raro: agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia.

Non nota: anemia aplastica.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità, riattivazione o aumento degli effetti di Lupus eritematoso sistemico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipokaliemia.

Comune: iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia.

Raro: ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico.

Molto raro: alcalosi ipocloremica.

Disturbi psichiatrici

Raro: depressione, disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso

Raro: capogiro, cefalea, parestesia.

Patologie dell'occhio

Raro: compromissione della visione.

Non nota: effusione coroidale, glaucoma acuto ad angolo chiuso, miopia acuta, xantopsia.

Patologie cardiache

Raro: aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Molto raro: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (compresa polmonite ed edema polmonare) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Comune: diminuzione dell'appetito, nausea, vomito.

Raro: disturbi addominali, costipazione, diarrea.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: colestasi intraepatica, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: orticaria e altre forme di eruzione cutanea.

Raro: reazioni da fotosensibilità.

Molto raro: reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica.

Non nota: eritema multiforme, pemfigoide.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: spasmo muscolare.

Patologie renali e urinarie

Non nota: disfunzione renale, insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: astenia, piressia.

Esami diagnostici

Molto comune: aumento del colesterolo e dei trigliceridi.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: glicosuria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Spironolattone

Fenomeni da ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, vasculiti, febbre, orticaria, eruzioni cutanee maculopapulari o eritematose.

Patologie gastrointestinali

Non nota: sanguinamento gastrico, ulcera, gastrite, diarrea, dolori crampiformi, nausea e vomito.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: squilibrio elettrolitico.

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale, alterazioni della funzionalità renale.

Patologie endocrine

Non nota: ginecomastia, disturbi dell'erezione, irregolarità del ciclo mestruale o amenorrea, sanguinamento postmenopausale, lievi effetti androgeni. Sono stati riportati isolati casi di carcinoma mammario in pazienti che assumevano spironolattone, ma non è stata stabilita una relazione causale.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: agranulocitosi.

Patologie del sistema nervoso/disturbi psichiatrici

Non nota: confusione mentale, atassia, cefalea, sonnolenza, letargia.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari

Non nota: sono stati riportati rarissimi casi di tossicità epatica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può indurre ipotensione e sintomi correlati.

Spironolattone

Le manifestazioni più frequenti di sovradosaggio da spironolattone sono sonnolenza, confusione mentale, rash eritematoso o maculopapulare, nausea, vomito, vertigine o diarrea. Raramente sono stati osservati casi di iponatremia, iperkaliemia (meno frequenti poiché l'idroclorotiazide presente in Spiridazide tende a produrre ipokaliemia), o coma epatico in pazienti con gravi patologie epatiche e solo in casi di sovradosaggio acuto.
Tuttavia poiché Spiridazide contiene anche idroclorotiazide, gli effetti tossici potrebbero essere intensificati e potrebbero essere anche presenti segni di sovradosaggio da tiazidici, incluso lo squilibrio elettrolitico come ipokaliemia e/o iponatremia. L'azione risparmiatrice di potassio dello spironolattone potrebbe essere predominante, quindi potrebbe verificarsi iperkaliemia soprattutto in pazienti con insufficienza renale.

Idroclorotiazide
È stato osservato con idroclorotiazide un aumento reversibile dei livelli di BUN. È stata inoltre riportata depressione del SNC con letargia o perfino coma.

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

In caso di sovradosaggio si consiglia di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. Non è disponibile un antidoto specifico. Istituire un trattamento di supporto per mantenere l'idratazione, l'equilibrio elettrolitico e monitorare le altre funzioni vitali.
I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare iperkaliemia indotta dallo spironolattone; in questi casi il trattamento con Spiridazide deve essere immediatamente sospeso. In caso di iperkaliemia severa adottare le procedure previste dalla situazione clinica. Queste includono una pronta correzione del disturbo elettrolitico (somministrazione endovenosa di una soluzione di cloruro di calcio, di bicarbonato di sodio e/o somministrazione orale o parenterale di glucosio e di insulina ad azione rapida). Se necessario, si può somministrare per via orale o per enteroclisma una resina a scambio cationico, per esempio il sulfonato sodico di polistirene. Nei pazienti in cui si osservi il persistere della iperkaliemia può rendersi necessaria emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio, Codice ATC: C03EA01

Spiridazide rappresenta una razionale associazione di due diuretici con differente meccanismo di azione, i cui effetti si potenziano consentendo così di conseguire favorevoli risultati terapeutici in diverse situazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

cliniche. I due principi attivi sono lo spironolattone (acido 7-acetiltio-3-cheto-17-idrossi-17-pregn-4-ene-21-carbossilico-lattone) e l'idroclorotiazide (6-cloro-3,4-diidro-7-sulfamoil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido).
Il primo è uno steroide ottenuto per via sintetica, dotato di effetto diuretico in relazione alla sua capacità di antagonizzare fisiologicamente l'aldosterone, la cui presenza, in quantità superiore alla norma, favorisce la formazione degli edemi; è noto che diverse situazioni morbose sono accompagnate da uno stato di iperaldosteronismo (scompenso cardiaco, cirrosi epatica, sindrome nefrosica, asciti, ecc.).
L'idroclorotiazide invece, aumenta l'escrezione del sodio e dell'acqua soprattutto inibendone il riassorbimento, grazie alla sua azione sul segmento prossimale dei tubuli contorti.
Di particolare importanza clinica è la complementarietà dei due principi attivi della Spiridazide: lo spironolattone infatti riduce al minimo la perdita di potassio tipicamente indotta dai tiazidici, perdita che, come è noto, può portare a gravi conseguenze cliniche. Inoltre la frazione spironolattonica della Spiridazide si rivela assai efficace nel contrastare l'iperaldosteronismo reattivo, talora conseguente alla somministrazione dei diuretici tiazidici. Il sinergismo dei due farmaci è dimostrato dal fatto che la Spiridazide esplica un marcato effetto diuretico anche in pazienti con edemi od ascite refrattari ad altri trattamenti.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'azione diuretica della Spiridazide si manifesta già dal primo giorno di trattamento per raggiungere il suo massimo al terzo e persistendo per due-tre giorni dopo la sospensione della terapia.

Il prodotto è rapidamente assorbito a livello gastrointestinale; l'idroclorotiazide viene eliminata per più del 95% con le urine, ha un t/2 di 2,5 ore, ma l'effetto diuretico, che è legato alla concentrazione tubulare del farmaco, perdura per 8/12 ore; lo spironolattone è rapidamente metabolizzato ed infatti il t/2 è di circa 10 minuti, ma la sua massima attività è esplicata dopo 24 ore e l'azione si mantiene per altre 12/24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 nel ratto per os è superiore a 250 mg/Kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Amido di mais, Magnesio stearato.
Capsula opercolata:
Indigotina (E 132), Titanio diossido (E 171), Gelatina.

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono note incompatibilità chimiche o chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC trasparente/alluminio contenente 20 capsule di gelatina.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. - Via Cavour, 70 – 27035 Mede (PV).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 022447 015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Luglio 1972.
Rinnovo: 03 febbraio 2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).