

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE MEDICINALE

ALDACTAZIDE 25 mg + 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi:

Idroclorotiazide	25 mg
Spironolattone	25 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose media di mantenimento è di 2-4 compresse/die, in somministrazioni re-
fratte. La posologia può essere aggiustata in funzione della risposta
individuale.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia in età pediatrica non sono state stabilite, pertanto
ALDACTAZIDE non deve essere usato in questi pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ai tiazidici o altri farmaci sulfonamidici 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, sotto forma di farmaco o come una dieta ricca
di potassio, non dovrebbe normalmente essere somministrata in associazione
con ALDACTAZIDE.

Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non si devono somministrare di regola supplementi di potassio o diete ricche in potassio durante la terapia con ALDACTAZIDE, per evitare la comparsa di iperkaliemia.

Iperkaliemia può insorgere anche in pazienti defedati con spiccata contrazione della diuresi. In tali pazienti gli ionogrammi sierici dovrebbero essere determinati in maniera seriata.

Eventuali stati iperkaliemici possono essere corretti con opportuni trattamenti (vedere 4.8 Sovradosaggio). Ovviamente si dovrà anche sospendere la somministrazione di ALDACTAZIDE.

ALDACTAZIDE non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri diuretici risparmiatori di potassio.

Estrema cautela deve essere esercitata in caso di somministrazione congiunta di ALDACTAZIDE e ACE-inibitori, indometacina o altri FANS, per evitare il rischio di grave iperkaliemia.

L'uso concomitante di ALDACTAZIDE con i seguenti medicinali o fonti di potassio può determinare una grave iperkaliemia:

- antagonisti recettoriali dell'angiotensina II
- antagonisti dell'aldosterone
- eparina ed eparina a basso peso molecolare
- altri farmaci noti per causare iperkaliemia
- sostituti del sale contenenti potassio.

I pazienti che ricevono terapia con ALDACTAZIDE devono essere attentamente valutati per possibili sbilanciamenti dei liquidi o degli elettroliti, in particolare se anziani.

ALDACTAZIDE può sommarsi all'azione di altri farmaci antiipertensivi o potenziarne l'effetto.

ALDACTAZIDE deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione epatica deteriorata, perché alterazioni minori del bilancio idrico ed elettrolitico potrebbero scatenare l'evoluzione verso il coma epatico.

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con malattie renali, per evitare l'insorgere di azotemia.

Pazienti con storia di allergia o asma bronchiale possono manifestare reazioni di sensibilizzazione.

Si consigliano periodici controlli degli elettroliti ematici ed urinari in particolare nei casi con emesi profusa e nei soggetti in fluidoterapia parenterale. I primi sintomi patognomonici di eventuali turbe del ricambio idroelettrolitico sono: secchezza della bocca, sete, astenia, sonnolenza, agitazione, crampi muscolari, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali.

Un eventuale stato ipokaliemico con diuresi accentuata in soggetti con grave cirrosi o in quelli in trattamento con glucocorticoidi o con ACTH, può essere contrastato mediante un adeguato apporto di elettroliti esogeni.

Anche preparati quali la digitale possono influenzare lo ionogramma sierico ed accentuare gli effetti metabolici dell'ipokaliemia, specialmente per quanto si riferisce all'attività del miocardio.

Alcuni pazienti con edema refrattario possono manifestare incrementi azotemici e/o ammoniemi, presumibilmente correlati con variazioni del filtrato glomerulare (iperazotemia prerenale) piuttosto che con un fenomeno di

nefrotossicità. Tali manifestazioni regrediscono, comunque, spontaneamente a seguito della sospensione temporanea della terapia.

La più frequente alterazione del quadro elettrolitico (disionia) osservabile in corso di terapia con ALDACTAZIDE è rappresentata dall'iponatriemia da diluizione; questa può essere corretta mediante restrizione dell'apporto di liquidi, con terapia corticosteroidea, oppure mediante l'impiego di diuretici osmotici (mannitolo, urea) tranne che nei soggetti uremici o in quelli con insufficienza renale di grado severo.

Raramente in corso di terapia con ALDACTAZIDE può instaurarsi una sindrome iposalina conclamata, che si differenzia dalla iponatriemia da diluizione in quanto non si accompagna a ritenzione idrica. La correzione di tale stato si basa sulla temporanea sospensione della terapia diuretica e sulla somministrazione di sali di sodio.

Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di ipoglicemizzante orale. I diuretici tiazidici possono causare iperglicemia e rendere manifesto un diabete latente.

Per la componente tiazidica, nei pazienti affetti da lupus eritematoso, la somministrazione di ALDACTAZIDE può accentuare la sintomatologia sistemica. Solo raramente in corso di trattamenti prolungati con tiazidici, sono stati 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.

Spironolattone ha dimostrato di essere un tumorigeno in studi di tossicità cronica nei ratti. Come ogni farmaco ad alta attività biologica il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità.

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 ALDACTAZIDE è interrotto.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

Idroclorotiazide, un sulfamidico, è stato associato ad una reazione idiosincrasica risultante in effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta 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.

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, ALDACTAZIDE 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.

Il medicinale deve essere usato solo sotto controllo medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione contemporanea di ALDACTAZIDE 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
- trimetoprim/sulfametossazolo (co-trimossazolo)
- altri farmaci noti per causare iperkaliemia
- integratori di potassio
- sostituti del sale contenenti potassio.

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). Quindi, quando ALDACTAZIDE 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 ALDACTAZIDE dovranno essere trattati con prudenza.

L'effetto sui rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (per esempio: tubocurarina) può essere potenziato da idroclorotiazide.

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. E' 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

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 feto placentare 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.

Gli effetti endocrini dello spironolattone evidenziati nell'animale, il passaggio attraverso la barriera placentare dell'idroclorotiazide e probabilmente dello spironolattone e l'assenza di studi adeguati nelle donne gravide richiedono che ALDACTAZIDE non debba 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 dello 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.

ALDACTAZIDE dovrà essere somministrato alle pazienti nutrici, se indispensabile, passando ad altra alimentazione per il neonato.

Fertilità: i risultati preclinici suggeriscono che ALDACTAZIDE possa ridurre la fertilità nelle donne.

Donne in età fertile: l'opportunità dell'uso di ALDACTAZIDE in queste pazienti deve essere accuratamente valutato in base a quanto sopra.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

In relazione alla somministrazione di ALDACTAZIDE 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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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).

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).

Patologie del sistema emolinfopoietico

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, iponatriemia.

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

Patologie cardiache

Raro: aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (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.

Raro: glicosuria.

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 (vedi Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale (vedi Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego), 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.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: pemfigoide.

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 di ALDACTAZIDE 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 iponatriemia, iperkaliemia (meno frequenti poiché l'idroclorotiazide presente in ALDACTAZIDE tende a produrre ipokaliemia), o coma epatico in pazienti con gravi patologie epatiche e solo in casi di sovradosaggio acuto.

Tuttavia poiché ALDACTAZIDE 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 iponatriemia. L'azione risparmiatrice di potassio dello spironolattone potrebbe essere predominante, quindi potrebbe verificarsi iperkaliemia soprattutto in pazienti con insufficienza renale. 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 ALDACTAZIDE 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Idroclorotiazide e farmaci risparmiatori di potassio Codice ATC: C03EA01

ALDACTAZIDE è una combinazione di due agenti diuretici aventi meccanismi e siti d'azione differenti ma complementari, che esplicano effetti diuretici ed antiipertensivi additivi. Inoltre, lo spironolattone aiuta a minimizzare la caratteristica perdita di potassio indotta dalla tiazide.

L'effetto diuretico dello spironolattone è mediato dalla sua azione di antagonista farmacologico specifico dell'aldosterone. Esso agisce principalmente a livello del tubulo renale distale contorto, bloccando l'aumento del riassorbimento del sodio e del cloro e l'aumento dell'escrezione del potassio, normalmente indotti dai mineralcorticoidi. Spironolattone esplica un effetto diuretico negli stadi edematosi sostenuti da iperaldosteronismo, nei quali riporta nella norma lo scambio di sodio-potassio alterato dall'eccesso di aldosterone.

Idroclorotiazide aumenta l'escrezione di sodio ed acqua principalmente inibendone il riassorbimento nel primo tratto del tubulo renale distale.

ALDACTAZIDE abbassa significativamente la pressione sistolica e diastolica in molti pazienti con ipertensione essenziale, anche in presenza di una normale secrezione di aldosterone.

Sia lo spironolattone sia l'idroclorotiazide riducono il sodio scambiabile, il volume plasmatico, il peso corporeo e la pressione sanguigna.

ALDACTAZIDE, grazie all'effetto sinergico svolto dai due componenti, è pertanto in grado di esplicare 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

Spironolattone

Lo spironolattone è rapidamente assorbito nell'uomo per via orale raggiungendo la concentrazione massima entro 1-3 ore. Lo spironolattone è rapidamente ed ampiamente metabolizzato. Dopo somministrazione orale nel volontario sano sono stati ritrovati nel plasma metaboliti attivi quali il 7- β -tiometilspironolattone (β -TMS), il suo α -idrossi derivato (OHTMS), il canrenone e lo spironolattone immodificato (fino ad 8 ore dopo l'assunzione). Questi metaboliti sono considerati i principali responsabili, insieme allo spironolattone, degli effetti terapeutici del farmaco.

Sia lo spironolattone che i suoi metaboliti sono legati per oltre il 90 % alle proteine plasmatiche.

L'eliminazione dello spironolattone è molto rapida ($t_{1/2}$: 1.3 - 1.4 h), quella del β -OHTMS e del β -TMS più lenta ($t_{1/2}$: 10.1-15 h e 13.8 h rispettivamente). L'eliminazione del canrenone, invece, è bifasica, inizialmente rapida ($t_{1/2}$: 3-12 h) e poi lenta ($t_{1/2}$: 12-96 h). Di conseguenza l'azione dello spironolattone si manifesta gradualmente, diventando particolarmente evidente dopo 72-96 ore di terapia e l'azione si mantiene per altre 24-48 ore dopo la sua sospensione.

I metaboliti sono escreti principalmente con le urine e, secondariamente, con la bile.

In uno studio su volontari sani il cibo ha aumentato di quasi il 100% la biodisponibilità dello spironolattone non metabolizzato.

Lo spironolattone ed i suoi metaboliti possono attraversare la barriera placentare.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide raggiungono il picco massimo a 1-2 ore e decrescono con una emivita che può variare da 2 a 15 ore perché l'eliminazione è bifasica. L'azione dell'idroclorotiazide inizia entro un'ora e persiste per 6-12 ore. Idroclorotiazide è distribuita in tutto lo spazio extracellulare, essenzialmente senza accumulo nei tessuti ad esclusione del rene. Idroclorotiazide viene escreta immodificata per filtrazione e secrezione nelle urine. Approssimativamente il 50-70% di una dose orale è recuperata nelle urine entro 24 ore; l'escrezione è praticamente completa entro le 36-48 ore.

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Spironolattone

Il valore di DL₅₀ dello spironolattone, quando somministrato per via orale, è >1000 mg/kg nel topo, nel ratto e nel coniglio.

In studi di tossicità cronica nel ratto, spironolattone ha mostrato carcinogenicità.

Sono stati effettuati studi di teratogenesi nel topo e nel coniglio a dosi fino a 20mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti teratogeni od altri effetti embriotossici nel topo, ma la dose di 20 mg/kg/die ha causato un aumento del tasso di riassorbimenti ed un minor numero di feti vivi nel coniglio.

Lo spironolattone manifesta un'azione antiestrogenica e influenza la differenziazione sessuale maschile durante l'embriogenesi. Quando somministrato a ratti alla dose di 200 mg/kg/die fra il 13° e il 21° giorno della gestazione è stata osservata una femminizzazione dei feti di maschio.

Idroclorotiazide

In studi di tossicità acuta e cronica è risultato che l'idroclorotiazide è relativamente poco tossico. La DL₅₀ orale è maggiore di 10000 mg/kg sia nel topo che nel ratto.

I cani tollerano dosi orali fino a 2000 mg/kg senza segni di tossicità.

La somministrazione per via orale di idroclorotiazide in ratti, topi e conigli, durante il periodo di maggior organogenesi, non ha indotto danni fetali.

I risultati di studi "in vivo" ed "in vitro" indicano che idroclorotiazide non esercita attività mutagenica in condizioni di uso clinico, mentre mostra attività genotossica a dosi molto alte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido, povidone, essenza di menta, magnesio stearato, calcio solfato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente blister in alluminio e PVC. Confezione da 20 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A. - Via Biella, 8 - 20143 MILANO.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 022702017.

9. DATA DELLA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto AIC: 27/2/1973 / Rinnovo: 1/6/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco