

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPIROFUR 50 mg + 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

- principi attivi: spironolattone 50 mg, furosemide 20 mg;
- eccipienti con effetti noti: lattosio (109.2 mg), sodio (0.04 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati edematosi (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica) ed ipertensione arteriosa da iperaldosteronismo primario e secondario.

Ipertensione arteriosa essenziale, laddove altre terapie non sono risultate sufficientemente efficaci o tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1-2 capsule o più al giorno secondo prescrizione medica.

Se necessario tale posologia può essere aumentata fino a 8 capsule al giorno.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Assumere le capsule intere con un poco di acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai sulfamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o presunta e allattamento.
- Pazienti con ipovolemia o disidratazione.
- Pazienti con insufficienza epatica con alterazione dello stato di coscienza (encefalopatia epatica).
- Pazienti con iperkaliemia, pazienti con grave ipokaliemia, pazienti con grave iponatriemia.
- Insufficienza renale acuta, anuria, iperazotemia ed oliguria in presenza di grave compromissione renale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento dell'edema e dell'ipertensione con diuretici dovrebbe essere preceduto da una verifica dell'idoneità del medicinale in rapporto alla sensibilità del soggetto.

E' necessario un attento monitoraggio nei seguenti casi:

- in pazienti con ipotensione;
- in pazienti che sarebbero particolarmente a rischio in caso di pronunciato calo della pressione arteriosa;
- in pazienti diabetici o con un diabete latente;
- in pazienti con gotta;
- in pazienti con parziale ostruzione del flusso urinario, ad esempio pazienti con ipertrofia prostatica o insufficienza della minzione. È necessario garantire la diuresi perché questi pazienti hanno un aumentato rischio di sviluppare ritenzione acuta;
- in pazienti con cirrosi epatica e insufficienza renale. È consigliabile iniziare il trattamento della cirrosi epatica in ambiente ospedaliero;
- nei pazienti con ipoproteinemia, ad es. associata a sindrome nefrosica.

Come per tutti i diuretici e specialmente durante il trattamento protratto, è necessario effettuare controlli periodici degli elettroliti plasmatici, della funzionalità renale, della riserva alcalina, della glicemia o dell'uricemia.

Quando la sodiemia raggiunge un valore inferiore a 130 mEq/l, o la potassiemia un valore superiore a 5 mEq/l il trattamento deve essere interrotto.

L'uso concomitante di farmaci noti per causare iperkaliemia con spironolattone può causare grave iperkaliemia.

Onde evitare il rischio di iperpotassiemia, è consigliabile non associare SPIROFUR a supplementazione dietetica o farmacologica di potassio.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Sebbene entrambi i diuretici siano stati studiati e vengano utilizzati in monoterapia nella popolazione pediatrica, non sono riportati studi clinici in età pediatrica sull'uso combinato di spironolattone e furosemide.

Anziani

Non sono riportati studi clinici in età geriatrica sull'uso combinato di spironolattone e furosemide, sebbene entrambi i diuretici siano stati studiati e vengano utilizzati in terapia nella popolazione anziana.

L'uso di diuretici è un fattore di rischio conosciuto per squilibri elettrolitici e disidratazione nei pazienti più anziani, con potenziali gravi complicazioni come insufficienza renale e aumentata mortalità.

I pazienti anziani con ridotta funzione sistolica o bassa classe funzionale sembrano essere particolarmente a rischio di compromissione della funzionalità renale e iperkaliemia con spironolattone, sebbene questa popolazione possa presentare un potenziale maggiore vantaggio dalla terapia a causa del rischio elevato di base. Nei pazienti anziani è particolarmente utile il monitoraggio degli elettroliti e dei parametri renali.

Uso concomitante con risperidone

In studi su risperidone, controllati con placebo, in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una incidenza più alta di mortalità in pazienti trattati con furosemide più risperidone rispetto a pazienti trattati con risperidone da solo o furosemide da sola. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici a basso dosaggio) non è risultato associato ad una simile evenienza.

Non è stato identificato alcun meccanismo fisiopatologico per spiegare questo dato, e non è stato osservato alcun pattern correlabile alla causa di decesso. Tuttavia, prima di decidere l'uso di tale combinazione, deve essere esercitata cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici di questa combinazione o della co-somministrazione con altri potenti diuretici. Non vi è stato aumento dell'incidenza di mortalità in pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza con risperidone. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è risultata un fattore di rischio globale per la mortalità e pertanto deve essere evitata in pazienti anziani con demenza.

Attenzione per chi pratica attività sportiva: il principio attivo contenuto in questa preparazione è incluso nella lista delle sostanze vietate per doping.

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

SPIROFUR contiene:

- Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;

- Sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

SPIROFUR può potenziare l'effetto degli antipertensivi e richiederne quindi una diminuzione del dosaggio.

SPIROFUR incrementa la tossicità dei salicilati e dei sali di litio, la nefrotossicità della cefaloridina, aumenta l'effetto della tubocurarina e diminuisce quello delle amine pressorie.

Somministrato contemporaneamente ad antidiabetici, corticosteroidi, clofibrato e digitale, richiede un monitoraggio più frequente degli elettroliti plasmatici, della glicemia e della calcemia onde dosare in modo più appropriato questi farmaci. Può causare iperuricemia e rendere manifesto un diabete latente.

Quando SPIROFUR è assunto in combinazione con sali di potassio, con farmaci che riducono l'escrezione di potassio, con farmaci anti-infiammatori non-steroidi o con ACE-inibitori, può verificarsi un'iperkaliemia, ovvero un aumento della concentrazione del potassio sierico.

In aggiunta ad altri farmaci noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim/sulfametossazolo (cotrimossazolo) con spironolattone può causare iperkaliemia clinicamente rilevante.

Fenitoina può ridurre l'effetto di SPIROFUR.

I diuretici risparmiatori di potassio, come lo spironolattone, possono alterare la farmacocinetica della digossina aumentandone l'emivita; inoltre l'attività e gli effetti indesiderati dei preparati digitalici e di farmaci che inducono la sindrome del QT lungo possono essere potenziati da alterazioni elettrolitiche (ad es. ipokaliemia, ipomagnesiemia).

La comparsa di iperkaliemia nei pazienti in trattamento con spironolattone è influenzata dalla dose del farmaco, ma quando il paziente assume anche enalapril, losartan o candesartan, l'aumento del potassio sierico può presentarsi anche con dosi di spironolattone pari a 25 mg.

È bene evitare la contemporanea assunzione con alcool, barbiturici e/o narcotici per un rischio potenziale di ipotensione ortostatica.

L'interazione con corticosteroidi o ACTH può intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

Lo spironolattone può potenziare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti.

Spironolattone e carbenoxolone possono compromettere reciprocamente la rispettiva attività farmacologica.

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.

La furosemide può potenziare l'effetto otolesivo degli aminoglicosidi e di altri farmaci ototossici.

La contemporanea somministrazione di furosemide e cisplatino comporta il rischio di effetti ototossici. Inoltre, la nefrotossicità del cisplatino può risultare potenziata se la furosemide non viene somministrata a basse dosi ed in presenza di un bilancio idrico positivo, quando la furosemide viene impiegata per ottenere una diuresi forzata durante trattamento con cisplatino.

L'effetto natriuretico della furosemide può essere ridotto dal contemporaneo uso di FANS.

Nei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e dosi elevate di talune cefalosporine si può sviluppare una compromissione della funzionalità renale.

Gli effetti dannosi sul rene dei farmaci nefrotossici possono essere potenziati dalla furosemide.

Il probenecid, che, come la furosemide, è escreto prevalentemente per via tubulare renale, può ridurre l'effetto della furosemide.

L'utilizzo concomitante di ciclosporina A e furosemide è associata ad un aumentato rischio di artrite gottosa secondaria ad iperuricemia da furosemide e a riduzione dell'escrezione degli urati indotta da ciclosporina. Inoltre l'associazione di ciclosporina e furosemide potrebbe aumentare il rischio di nefrotossicità dei farmaci.

Risperidone: si deve esercitare cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici della combinazione o co-trattamento con furosemide o con altri diuretici potenti, prima della decisione di utilizzare tale combinazione.

Vedere paragrafo 4.4 per l'aumento di mortalità in pazienti anziani con demenza co-trattati con risperidone.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

In gravidanza sospetta o confermata, l'uso di SPIROFUR è controindicato.

In generale, i diuretici dovrebbero essere usati in gravidanza solo se strettamente necessario.

Nelle donne in gravidanza presunta o accertata, l'impiego dello SPIROFUR richiede che i potenziali effetti terapeutici siano valutati in rapporto a possibili rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Ritrovandosi entrambi i principi attivi dell'associazione nel latte materno, è opportuno provvedere all'alimentazione artificiale del neonato.

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

SPIROFUR può causare capogiri. Da tenere in considerazione prima di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo le classi di sistema-organo in MedDRA. Alcune delle reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici eseguiti sui singoli principi attivi o sul gruppo terapeutico; altre invece derivano dall'esperienza postmarketing (segnalazioni spontanee) e casi di letteratura. Poiché quest'ultime reazioni sono state riportate su base volontaria da una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stabilirne in modo affidabile la frequenza che pertanto è classificata come non nota.

Nella tabella sottostante la frequenza delle reazioni avverse è riportata secondo 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: $< 1/10.000$; Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Anemia Anemia aplastica Leucopenia Porpora trombocitopenica
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Capogiro Cefalea
	Non nota	Parestesia Letargia Atassia Sonnolenza
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale
Esami diagnostici	Non nota	Urea ematica aumentata Magnesio ematico diminuito Lipoproteine a bassa densità aumentate Trigliceridi ematici aumentati Temperatura corporea aumentata
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito Diarrea
	Non nota	Disturbo della motilità gastrointestinale Nausea
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Perdita dell'udito Tinnitus
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Mestruazioni irregolari Fastidio mammario Aumento di volume della mammella
	Comune	Ginecomastia
	Non nota	Disfunzione erettile Metrorragia Amenorrea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperkaliemia
	Non nota	Iponatremia Acidosi Deplezione elettrolitica Alcalosi ipocloremica Iповolemia Iperuricemia Iperglicemia
Patologie cardiache	Molto comune	Bradiaritmia
	Non nota	Aritmia

Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione Ipotensione ortostatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
Patologie renali e urinarie	Non nota	Danno renale Nefrite tubulointerstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Eruzione cutanea Dermatite Eritema multiforme Prurito Irsutismo Pemfigoide
Patologie endocrine	Non nota	Alterazione della voce

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è consigliabile eseguire controlli ripetuti della crasi ematica, degli elettroliti e della glicemia, dell'equilibrio acidobase, della pressione arteriosa, della volemia, dell'E.C.G. e in casi di variazioni oltre i limiti della norma procedere in senso correttivo. L'iperkaliemia può essere trattata con somministrazione endovenosa di glucosio (20-50%) e insulina (da 0,25 a 0,5 u. per grammo di glucosio).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio; codice ATC: C03EB01.

SPIROFUR è un'associazione costituita da spironolattone e furosemide nel rapporto ponderale di 2,5:1.

La furosemide è un diuretico che inibisce il riassorbimento del sodio a livello dei tubuli contorti prossimale e distale e dell'ansa di Henle. Determina una diuresi prevalentemente cloro-sodica accompagnata da deplezione di potassio con possibilità di manifestazioni cliniche da ipokaliemia (affaticabilità, debolezza e dolori muscolari, aritmia, sonnolenza, anoressia, vomito e confusione mentale), specialmente nei pazienti in terapia digitalica e nei cirrotici.

Lo spironolattone, composto strutturalmente simile all'aldosterone, agisce quale inibitore competitivo di quest'ormone aumentando l'escrezione di acqua e di sodio e riducendo l'eliminazione di K.

Lo Spirofur, associando un diuretico "depletante" con un risparmiatore di potassio, aumenta l'efficacia dei singoli componenti e ne consente l'utilizzo a bassi dosaggi con conseguente riduzione degli effetti sulla potassiemia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di spironolattone aumenta marcatamente con l'assunzione di cibo.

Lo spironolattone è ben assorbito dopo somministrazione orale e rapidamente metabolizzato nel fegato. Ha un'emivita plasmatica di circa 10 minuti essendo rapidamente metabolizzato ma il suo principale metabolita è biologicamente attivo. L'effetto massimo si raggiunge dopo 24 ore e residua per altre 24 ore.

La furosemide anch'essa ben assorbita per via orale ha un picco plasmatico dopo circa 1 ora e un'emivita di circa 3-5 ore. La durata dell'effetto è di circa 6 ore. L'escrezione è in massima parte renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per somministrazione acuta DL50 per os (topo), 1750 mg/kg DL50 per os (ratto) 2700 mg/kg. Per somministrazione prolungata: dosi di 45,5 mg/kg/die nel ratto per 90 gg sono state ben tollerate e non hanno determinato aumento della mortalità o effetti sui vari parametri ematologici; è stato solo riscontrato all'esame autoptico una diminuzione del peso del fegato ed un aumento del peso del rene.

Come altre sostanze che interferiscono con attività ormonali, lo spironolattone, somministrato a dosi molto più elevate di quelle attive e per tempi molto prolungati può talora determinare nel ratto un aumento dell'incidenza di alcuni tipi di processi eteroplastici. Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile attribuire a tali osservazioni alcun significato nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, talco, cellulosa microgranulare, magnesio stearato, sodio laurilsolfato.
Costituenti della capsula: eritrosina (E-127), titanio biossido, gelatina.

6.2 Incompatibilità

Durante la terapia con SPIROFUR si raccomanda di evitare la somministrazione di potassio, sia sotto forma di medicamento che di dieta ricca di potassio, a meno che non si pratici contemporaneamente un trattamento con cortisonici.

Vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione".

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro 60 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di 10 capsule in blister
Astuccio di 20 capsule in blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUNO FARMACEUTICI S.p.A. – Via delle Ande, 15 – 00144, ROMA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 capsule -A.I.C. n. 023749017

20 capsule -A.I.C. n. 023749056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 1979

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco