

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KADIUR 50 mg + 5 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: 50 mg potassio canrenoato + 5 mg butizide.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Stati patologici caratterizzati da un incremento secondario dell'aldosterone (edemi ed ascite da cirrosi epatica e da insufficienza cardiaca congestizia, edemi nefrosici).

#### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

##### **Adulti**

Stati idrosodioritentivi: terapia di mantenimento 1 - 2 compresse/die.

#### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e ad altri derivati sulfonamidici;  
insufficienza renale acuta e cronica;  
grave insufficienza epatica;  
iperpotassiemia;  
iposodiemia.

#### **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO**

In corso di terapia con KADIUR è in genere superfluo fornire un apporto supplementare di potassio. Infatti il maggior vantaggio del KADIUR è rappresentato dall'azione potassio ritentiva esplicata dalla frazione spironolattonica. Si potrà eventualmente prescrivere un supplemento potassico solo in caso di contemporanea terapia con glucocorticoidi, dando la preferenza ad una dieta ad elevato tenore potassico.

Per la componente tiazidica, nei pazienti affetti da lupus eritematoso, la somministrazione di KADIUR può accentuare la sintomatologia sistemica. Si consigliano periodici controlli degli elettroliti ematici ed urinari nei casi con emesi profusa e nei soggetti in fluidoterapia parenterale. Da tener presente che

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

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.

Nei pazienti con alterata funzione epatica la somministrazione del solo diuretico tiazidico, determinando una deplezione potassica, potrebbe scatenare la rapida evoluzione verso il coma epatico. In questo senso il KADIUR si configura come un farmaco più completo e sicuro in quanto la componente spironolattonica riduce al minimo gli effetti kaliuretici del tiazidico. Alcuni pazienti con edema refrattario possono manifestare incrementi azotemici e/o ammoniemi presumibilmente correlati con variazioni del filtrato glomerulare (iperazotemia prerenale) piuttosto che ad un fenomeno di nefrotossicità. Tali manifestazioni regrediscono, comunque, spontaneamente a seguito della sospensione temporanea della terapia. La più frequente disonia osservabile in corso di terapia con KADIUR 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 od in quelli con insufficienza renale di grado severo.

I tiazidici possono determinare una riduzione dello iodio sierico legato alle proteine senza peraltro che ciò sia indice di distiroidismo.

Kadiur contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE**

I tiazidici possono indurre iperuricemia secondaria ed una diminuita tolleranza al glucosio esaltando transitoriamente le turbe metaboliche nei pazienti diabetici.

In corso di anestesi regionali o generali si dovrà tener conto che la butizide e derivati e gli spironolatttonici deprimono la sensibilità dei vasi alle catecolamine.

I tiazidici possono anche potenziare la risposta alla tubocurarina e antagonizzare l'effetto degli anticoagulanti orali.

Gli effetti ipotensivi della butizide possono essere esaltati nei soggetti simpaticectomizzati.

I diuretici tiazidici possono interferire con alcuni tests di laboratorio per la valutazione funzionale delle paratiroidi, riscontrandosi in taluni casi ipercalcemia e ipofosfatemia. Comunque non sono mai state segnalate le tipiche complicanze dell'iperparatiroidismo, quali litiasi renale ed osteoporosi.

La contemporanea somministrazione di acido acetilsalicilico e/o derivati riduce l'attività diuretica del prodotto.

#### **4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO**

I tiazidici attraversano la barriera placentare, pertanto si raccomanda che l'uso del prodotto in gravidanza sia fatto solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico, valutando con cura i potenziali benefici in rapporto con i possibili rischi per la madre ed il feto.

Il prodotto non va usato durante l'allattamento.

#### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

Il trattamento può in rari casi influenzare i riflessi diminuendo ad es. la capacità reattiva nella guida di autoveicoli. L'assunzione di alcool può potenziare tale effetto.

#### 4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono ad una riduzione del dosaggio.

In presenza di manifestazioni di grado marcato o severo, si consiglia di ridurre il dosaggio o di sospendere il trattamento. Le reazioni di seguito riportate sono indicate in ordine di frequenza decrescente di comparsa: 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 stimata definita sulla base dei dati disponibili.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: iperuricemia secondaria, diminuita tolleranza al glucosio.

##### Disturbi del sistema nervoso centrale e periferico

Non comune: vertigini.

Raro: sonnolenza, torpore, cefalea, rialzi termici ed atassia.

##### Disturbi dell'occhio

Non comune: xantopsia.

##### Disturbi del sistema cardiovascolare

Non comune: ipotensione ortostatica.

##### Disturbi dell'apparato digerente

Raro: turbe a carico dell'apparato gastroenterico.

##### Disturbi della cute

Non comune: fotosensibilizzazione, processi angioitici.

Raro: eruzioni cutanee.

##### Disturbi del sistema muscolo-scheletrico

Non comune: spasmi muscolari, stati astenici.

##### Disturbi dell'apparato riproduttivo

Raro: ginecomastia, disturbi dell'erezione, lievi effetti di tipo androgeno

#### **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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 SOVRADOSAGGIO

Raramente in corso di terapia con KADIUR 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.

Sebbene raramente, per la presenza del canrenoato di potassio, può manifestarsi anche iperkaliemia; questa però insorge solo nei soggetti sottoposti ad un regime dietetico particolarmente ricco di potassio, oppure in quelli defedati e con spiccata concentrazione della diuresi (inferiore a 1000 ml/24 ore). In tali pazienti gli ionogrammi sierici dovrebbero essere determinati in maniera seriata.

Solo raramente è stata descritta un'iperkaliemia di grado severo.

Eventuali stati iperkaliemici possono essere prontamente contrastati mediante infusione rapida di soluzioni glucosate ipertoniche (20-50%) ed insulina pronta (0,25-0,5 unità per grammo di glucosio) e ricorrendo eventualmente a resine a scambio ionico per via e.v. Ovviamente si dovrà anche sospendere la somministrazione di KADIUR ed evitare supplementi di sali potassici.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio;  
Codice ATC C03EA14.

Il KADIUR è un'associazione di due diuretici a diverso meccanismo d'azione, un antialdosteronico (potassio canrenoato) ed un tiazidico (butizide). I due principi attivi possiedono un'azione complementare: il potassio canrenoato agisce opponendosi al riassorbimento di sodio ed acqua a livello del segmento distale del tubulo renale, mentre la butizide esplica tale effetto a livello del segmento prossimale. Inoltre l'effetto potassio-risparmiante svolto dall'antialdosteronico riduce al minimo il rischio di ipokaliemia, anche in corso di trattamenti protratti. Per queste complementarità d'azione il KADIUR esplica una marcata azione diuretica anche in pazienti refrattari ad altri trattamenti. A differenza dello spironolattone, capostipite dei diuretici antialdosteronici, il potassio canrenoato è idrosolubile. Come altre sostanze che interferiscono con attività ormonali, lo spironolattone (e quindi verosimilmente anche i suoi derivati), somministrato a dosi molto più elevate di quelle terapeutiche e per tempi molto prolungati, può talora determinare nel ratto un aumento della incidenza di alcuni tipi di processi eteroplastici. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche non è possibile attribuire a queste osservazioni alcun sicuro significato per l'uomo.

### 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

#### Assorbimento

Il potassio canrenoato viene ottimamente assorbito per via orale e, dopo sua somministrazione, si trovano livelli plasmatici assai elevati di canrenone, il metabolita attivo.

Questo mostra infatti nell'uomo un picco ematico elevato alla terza-quarta ora, con livelli ancora assai alti alla dodicesima ora.

La butizide, come in generale tutti i tiazidici, è anch'essa ottimamente e rapidamente assorbita dal tratto gastroenterico, con effetti diuretici evidenti entro 4-8 ore.

#### Eliminazione

Le principali vie di eliminazione sono quella renale e biliare.

La butizide viene escreta dal rene; butizide e potassio canrenoato hanno un tempo di emivita di alcune ore.

### 5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

#### Tossicità dopo somministrazione singola e ripetuta

Dal punto di vista tossicologico è stato dimostrato che il prodotto possiede una bassa tossicità acuta ( $DL_{50} = 105,9$  mg/kg per via endovenosa e 1499 mg/kg per os nel topo;  $DL_{50} = 105,7$  mg/kg per via endovenosa e 1730 mg/kg per os nel ratto) e cronica (ratto os per 12 mesi, cane i.v. per 3 mesi e cane os per 12 mesi).

#### Mutagenicità e carcinogenicità

Kadiur è privo di attività mutagena (danno e riparazione del DNA, mutazione genica, test di Ames).

#### Tossicità sulla riproduzione

Kadiur è privo di effetto teratogeno (ratto e coniglio os), di tossicità peri- e post-natale (ratto os e sottocute).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Silice colloidale anidra, olio di ricino idrogenato, sodio bicarbonato, amberlite (sale potassico del copolimero acido metacrilico-divinilbenzene), magnesio stearato; cellulosa microgranulare, lattosio.  
Rivestimento: titanio diossido, glicole polipilenico, ipromellosa.

### **6.2 INCOMPATIBILITÀ**

Nessuna nota.

### **6.3 PERIODO DI VALIDITÀ**

3 anni.

### **6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

### **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Astuccio contenente blister alluminio/alluminio - Astuccio da 20 compresse rivestite con film da 50 mg + 5 mg

Astuccio contenente blister alluminio/alluminio - Astuccio da 30 compresse rivestite con film da 50 mg + 5 mg (non in commercio)

### **6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. - Via Robert Koch, 1/2 - 20152 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KADIUR 50 mg + 5 mg Compresse rivestite con film - 20 compresse: AIC 025166024  
KADIUR 50 mg + 5 mg Compresse rivestite con film - 30 compresse: AIC 025166036\*

\* Confezione non in commercio

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 28/12/1983  
Rinnovo: 01/06/2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2013

Agenzia Italiana del Farmaco