

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAULIZ 3 mg compresse
TAULIZ 6 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAULIZ 3 mg compresse
Una compressa contiene 3 mg di piretanide.

TAULIZ 6 mg compresse
Una compressa contiene 6 mg di piretanide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tutte le forme di edemi di genesi cardiaca, epatica e renale.
Ipertensione arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per il trattamento degli edemi nella maggior parte dei casi è indicata la dose giornaliera di 6 mg da somministrarsi in un'unica volta, preferibilmente al mattino o comunque scegliendo l'ora più idonea in cui si desidera l'effetto.

Qualora l'effetto saluretico non fosse sufficiente si consiglia di aumentare la posologia di 3-6 mg ad intervalli di 4 ore finché non si raggiunge l'effetto diuretico desiderato.

Per il trattamento dell'ipertensione si inizia in genere con 9 mg al giorno in somministrazione unica al mattino o frazionata.

Nel caso di associazione con farmaci ipotensivi specifici, la posologia deve essere opportunamente regolata al fine di evitare fenomeni di potenziamento eccessivo.

4.3 Controindicazioni

Tauliz non deve essere utilizzato nei seguenti casi:

- Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. I pazienti allergici alle sulfonamidi

(antibiotici sulfamidici e sulfoniluree) possono mostrare sensibilità crociata alla piretanide;

- Insufficienza renale con anuria / oliguria;
- Insufficienza renale (oligoanuria) da avvelenamento con sostanze nefrotossiche (sublimato corrosivo) od epatotossiche (funghi velenosi, tetracloruro di carbonio);
- Coma o precoma epatico;
- Iperdosaggio di digitale;
- Stati di grave ipokaliemia, iponatriemia ed ipovolemia o disidratazione, nonché di grave ipotensione, costituiscono controindicazioni all'impiego della Piretanide, finché non siano stati equilibrati il bilancio idroelettrolitico ed il regime pressorio;
- Allattamento.

Tauliz non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Poiché non c'è sufficiente esperienza nei bambini, Tauliz non deve essere usato in bambini sotto i 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un attento monitoraggio è richiesto nei casi seguenti:

- in pazienti ipotesi;
- in caso di diabete mellito manifesto o di diabete latente è opportuno, in corso di terapia saluretica, controllare periodicamente la glicemia e la glicosuria;
- in soggetti con predisposizione alla gotta si deve tenere presente che in corso di terapia diuretica l'aumento dell'uricemia può provocare attacchi gottosi (monitorare regolarmente l'acido urico sierico);
- in pazienti con ostruzione del flusso urinario (per es. ipertrofia prostatica, idronefrosi, stenosi dell'uretra);
- in pazienti con cirrosi epatica associata a insufficienza renale;
- in pazienti con ipoproteinemia (per es. sindrome nefrosica);
- in pazienti con perfusione cerebrovascolare insufficiente
- in pazienti con cardiopatia coronarica.

Tauliz deve essere somministrato a pazienti con impedimenti alla minzione (per es. pazienti con iperplasia prostatica) solo se un libero deflusso urinario è assicurato perché un improvviso flusso di urina può portare a ritenzione urinaria con eccesso di distensione della vescica.

In caso di trattamento cronico con piretanide si raccomanda il controllo periodico delle concentrazioni sieriche di elettroliti (in particolare potassio, sodio, calcio, magnesio, cloruri e bicarbonato), di creatinina, urea, acido urico e glucosio.

In caso di perdita di potassio (dovuta per es. a diarrea cronica, vomito, uso protratto di lassativi) o in stati predisponenti a carenza potassica quali cirrosi epatica, o concomitante impiego di farmaci quali lassativi,

mineralcorticoidi o carbenoxolone, o alimentazione povera di potassio è consigliabile una dieta ricca di potassio o un'adeguata correzione farmacologica. In genere, durante il trattamento si raccomanda una dieta ricca di potassio (carne magra, patate, banane, arance, pomodori, spinaci, cavofiori e frutta secca) con moderata riduzione di sale.

La perdita di peso dovuta all'aumento di escrezione urinaria non dovrebbe superare 1 Kg/giorno indipendentemente dal grado di escrezione urinaria.

Nella sindrome nefrosica, la dose deve essere scelta con attenzione a causa del rischio di aumento degli effetti indesiderati.

Un aggiustamento della dose non è solitamente necessario nei pazienti anziani ma è importante osservare eventuali alterazioni della funzione renale.

L'uso di Tauliz può produrre risultati positivi al test di doping. Inoltre l'uso di Tauliz come agente dopante può nuocere alla salute.

Da usare sotto il diretto controllo medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In base all'esperienza con i diuretici, le seguenti interazioni devono essere prese in considerazione:

Antibiotici

In caso di somministrazione concomitante la piretanide può intensificare gli effetti nefrotossici di alcuni antibiotici (per es. aminoglicosidi, cefalosporine, polimixine) e gli effetti ototossici di aminoglicosidi (per es. katamicina, gentamicina, tobramicina). La conseguente compromissione dell'udito può essere irreversibile, quindi la contemporanea somministrazione dei suddetti farmaci con piretanide deve essere evitata. Nel caso in cui tale associazione sia necessaria, è sufficiente rafforzare il monitoraggio della funzionalità uditiva.

Cisplatino

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

Glicosidi cardiaci

In caso di contemporaneo trattamento con glicosidi cardioattivi (digitale), si deve ricordare che se si sviluppa deplezione di potassio e/o magnesio durante il trattamento con piretanide, aumenta la sensibilità del miocardio nei confronti dei glicosidi cardiaci. Come risultato possono aumentare gli effetti e gli effetti indesiderati dei glicosidi cardiaci, con possibile comparsa di aritmie cardiache.

Medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Esiste un aumento del rischio di aritmie cardiache (aritmie ventricolari che includono torsioni di punta) con l'uso concomitante di medicinali che possono causare la sindrome del prolungamento dell'intervallo QT (per esempio terfenadina, alcuni antiaritmici di classe I e III) e in presenza di alterazioni elettrolitiche.

Medicinali che possono aumentare l'escrezione di potassio

Se la somministrazione di piretanide è associata all'uso di glucocorticosteroidi, lassativi o carbenoxolone o al frequente consumo di liquirizia è importante considerare che queste sostanze possono diminuire il livello di potassio nel sangue.

Diuretici ed altri medicinali con effetto antipertensivo

L'effetto antipertensivo della piretanide può essere aumentato da altri diuretici, antipertensivi (per esempio beta-bloccanti), nitrati, barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici, vasodilatatori e alcol.

ACE-inibitori

I pazienti in terapia con piretanide possono manifestare grave ipotensione (anche con collassocardiocircolatorio) e rischio di peggioramento della funzionalità renale, che possono raramente portare a insufficienza renale acuta all'inizio del trattamento concomitante con un ACE-inibitore (per esempio captopril, enalapril), specialmente nei pazienti con disidratazione o carenza di sali. Pertanto, per evitare l'ipotensione all'inizio del trattamento, si deve interrompere qualsiasi trattamento diuretico 2-3 giorni prima dell'inizio della terapia con un ACE-inibitore.

Farmaci antinfiammatori non steroidei, salicilati

I FANS (per esempio indometacina, acido acetilsalicilico) possono attenuare l'effetto antipertensivo e diuretico della piretanide. Durante il trattamento concomitante con alte dosi di salicilati, la piretanide può potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Nei pazienti che sviluppano ipovolemia durante la terapia con piretanide, la somministrazione concomitante con FANS può scatenare insufficienza renale acuta.

Insulina, antidiabetici orali

In caso di somministrazione concomitante con piretanide, l'effetto dell'insulina o degli antidiabetici orali può essere attenuato. Nei pazienti con diabete può essere necessario aumentare la dose dei farmaci antidiabetici somministrati in concomitanza.

Amine pressorie Talvolta i saluretici indeboliscono l'efficacia di altri farmaci, ad esempio la reattività vascolare alle amine pressorie (adrenalina, noradrenalina).

Miorilassanti

L'effetto dei miorilassanti curaro simili (tubo curarina) può essere potenziato o prolungato dalla piretanide. L'anestesista deve essere

informato del trattamento con piretanide nel caso in cui non sia possibile interrompere la piretanide prima della somministrazione periferica dei miorilassanti curaro simili.

Litio

I diuretici dell'ansa possono ridurre l'escrezione renale dei sali di litio e causarne quindi un aumento dei livelli ematici con conseguente maggior rischio di effetti cardiotossici e neurotossici (si raccomanda il monitoraggio dei livelli di litio nei pazienti in terapia concomitante).

Probenecid

Probenecid ed altri farmaci che vengono escreti attraverso secrezione tubulo renale possono ridurre l'effetto del diuretico.

Metotressato

Il metotressato è escreto attraverso secrezione tubulo renale per mezzo del trasportatore di anioni organici (OAT3) e può ridurre l'effetto della piretanide che è un substrato di OAT3.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Tauliz non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La quantità di dati sull'uso di Tauliz in donne in gravidanza è limitata. Studi sugli animali non indicano un effetto dannoso diretto o indiretto relativo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di Tauliz durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, a meno che i benefici potenziali per la madre superino i rischi potenziali, inclusi quelli per il feto.

I diuretici non sono adatti per il trattamento di routine di ipertensione e edema durante la gravidanza, perché indeboliscono la perfusione placentare e quindi la crescita intrauterina.

Nel caso in cui sia necessario somministrare la piretanide ad una donna in gravidanza per la gestione della ritenzione idrica secondaria a insufficienza cardiaca o renale, la madre e il feto devono essere monitorati attentamente, si devono monitorare gli elettroliti e l'ematocrito e si deve escludere ogni possibile sviluppo di oligoidroamniosi.

Allattamento

Tauliz è controindicato per le donne che allattano al seno perché il principio attivo, piretanide, viene escreto nel latte materno. Se necessario, occorre iniziare lo svezzamento.

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

Il trattamento con questi medicinali richiede regolari controlli medici. Reazioni individuali variabili possono alterare la reattività del paziente tanto da compromettere la capacità di guidare veicoli, usare macchinari o lavorare senza misure di sicurezza. Questo si verifica in particolare all'inizio del trattamento, in presenza di un aumento delle dosi o di una sostituzione del tipo di farmaco e per interazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dovuti alla piretanide sono elencati di seguito. La frequenza di questi effetti non è nota.

Classificazione per Sistemi e Organi	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, leucopenia, emoconcentrazione, depressione midollare
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione, ipovolemia, diminuzione della concentrazione sierica di potassio, di sodio, di calcio, di magnesio, iperglicemia e riduzione della tolleranza al glucosio, diabete mellito latente può diventare manifesto, peggioramento di un'alcalosi metabolica pre-esistente, aumento dei livelli sierici di colesterolo e dei trigliceridi; aumento dei livelli plasmatici di creatinina e urea, di acido urico e attacchi di gotta, sete
Patologie vascolari	Ipotensione compresa l'ipotensione ortostatica, tendenza alla trombosi, vasculite
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia
Patologie epatobiliari	Colangite, colestasi intraepatica, aumento delle transaminasi epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Prurito, orticaria, esantema ed enantema maculo papulare, eritema multiforme, fotosensibilizzazione, rash cutanei</u>
Patologie renali e urinarie	Sintomi di ostruzione del flusso urinario possono diventare manifesti o intensificarsi in pazienti con disturbi della minzione, per es. nell'ipertrofia prostatica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza erettile può accadere come conseguenza della diminuzione della pressione sanguigna
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, stanchezza, vertigini

Classificazione per Sistemi e Organi	Effetto indesiderato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, aumento della traspirazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbi dell'udito, come tinnito e sordità (talvolta irreversibile) sono stati segnalati con i diuretici dell'ansa

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

Segni e sintomi

In caso di sovradosaggio acuto o cronico il quadro clinico dipenderà dal grado di perdita di fluidi ed elettroliti. Il sovradosaggio può portare a ipotensione, disregolazione ortostatica, disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iponatriemia, ipocloremia) o alcalosi. Nei casi più gravi di perdita di fluidi possono presentarsi marcata ipovolemia, disidratazione, collasso circolatorio ed emoconcentrazione con tendenza trombotica. Possono presentarsi stati di delirio in caso di perdita rapida di fluidi ed elettroliti.

Un improvviso deflusso di urina può provocare ritenzione urinaria con eccessiva dilatazione della vescica, per es. in caso di ipertrofia prostatica.

Trattamento

Nei casi gravi si devono monitorare i parametri vitali in terapia intensiva, insieme a monitoraggio ripetuto e, se necessario, correzione dell'equilibrio fluidi/elettroliti e dell'equilibrio acido-base. Se necessario è anche indicato il monitoraggio del glucosio ematico e dell'azoto ureico (BUN).

Nel caso di pazienti con disturbi della minzione, come nel caso di ipertrofia prostatica o stato di incoscienza, è necessario provvedere al ripristino del libero deflusso urinario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica maggiore, sulfonamidi;
codice ATC: C03CA03

Meccanismo d'azione

La piretanide è un potente diuretico dell'ansa che inibisce il riassorbimento tubulare degli ioni sodio e cloro e dell'acqua nel tratto ascendente dell'ansa di Henle. È stato osservato un incremento nell'escrezione di calcio e magnesio meno pronunciato. La perdita di potassio è minore.

Gli effetti antipertensivi della piretanide sono attribuibili, oltre che all'effetto diuretico anche all'induzione di uno scambio di ioni Ca^{2+} nelle cellule muscolari lisce delle arterie con riduzione della contrattilità e della risposta vasale alle sostanze pressorie endogene quali le catecolamine. Questo meccanismo d'azione porta alla riduzione della resistenza periferica e della pressione sanguigna.

Effetti farmacodinamici

L'inizio della diuresi si ha entro 1 ora dall'assunzione della dose e gli ultimi effetti si hanno dopo 4-6 ore. L'urina ed il sodio escreti mostrano una chiara relazione dose-risposta per le somministrazioni orali di dosi tra i 3 e i 12 mg durante le prime 4 ore di terapia.

La velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso sanguigno renale rimangono virtualmente invariati.

È stato osservato un lieve incremento dose dipendente dell'attività plasmatica della renina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La piretanide viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale e i picchi sierici di concentrazione sono raggiunti dopo circa 1 ora.

La biodisponibilità è compresa tra 80 e 90% considerando una minima variazione inter ed intraindividuale, in pazienti con diminuita funzionalità renale.

L'emivita di eliminazione della piretanide è approssimativamente pari a 1.0-1.7 ore in pazienti con funzionalità renale normale e fino a 9 ore in pazienti con insufficienza renale. Non è stato rilevato alcun accumulo in pazienti con funzionalità renale normale o alterata.

Il legame della piretanide con le proteine plasmatiche è approssimativamente pari al 90%.

La piretanide viene escreta praticamente immodificata. La via di eliminazione principale è quella renale ed il 40-70% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine dei pazienti con funzionalità renale normale.

La piretanide viene escreta principalmente con trasporti di tipo attivo nel tubulo prossimale distale.

Una piccola parte dei suoi metaboliti idrossilati vengono trovati nella forma coniugata nelle urine e nelle feci. Il principale metabolita della piretanide è il gamma-amino butanolo.

Nei pazienti anziani non viene di solito richiesto alcun adattamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Nelle prove di tossicità acuta condotte nel ratto, nel topo, nella cavia, nel coniglio e nel cane non sono stati osservati reperti particolari.

Dopo somministrazione orale la DL50 nel ratto e nel topo è stata dell'ordine di diversi grammi, mentre nel cane è andata al di sopra dei 500 mg/Kg di peso corporeo.

Tossicità Cronica

Nei ratti trattati per 30 giorni (40 e 400 mg di piretanide al giorno per Kg di peso corporeo) sono stati osservati emocostrazione e calcificazione dei tubuli dose-dipendenti e reversibili.

Cani trattati per 30 giorni con 1,25 e 16 mg di piretanide per kg di peso corporeo al giorno hanno sviluppato strie atrofiche del parenchima renale. Sono state inoltre riscontrate alterazioni ossee come segni di decalcificazione.

Nei cani beagles trattati per os per 12 mesi con dosi giornaliere di piretanide di 0,05, 0,8 e 12 mg/Kg di peso corporeo tutti i reperti patologici correlabili al farmaco sono stati osservati solo nel gruppo trattato con la dose più elevata. Questa dose è 100 volte più elevata della dose terapeutica consigliata nell'uomo e 250 volte più elevata della dose soglia diuretica nel cane.

Nei gruppi trattati con le dosi più elevate l'azoto ureico sierico risultava significativamente aumentato mentre la PAH e la clearance dell'inulina erano diminuite. Le concentrazioni sieriche di calcio erano aumentate durante le prime 6 settimane, il che è interpretabile come segno di aumentata mobilitazione del calcio. Ciò è anche confermato dall'insorgere di iperplasia reattiva delle ghiandole paratiroidi e da segni istologici di alterazione del metabolismo osseo. I regimi terapeutici con dosi elevati conducono a focolai di degenerazione specie-specifici, principalmente subcapsulari, nel parenchima renale.

Scimmie Rhesus sono state trattate per 1 anno con 0,4, 2,0 e 10,0 mg/Kg di piretanide al giorno. Alcune scimmie trattate con le dosi più elevate hanno mostrato modificazioni patologiche attribuibili all'eccessiva diuresi che consistono in alterazioni ossee dovute alla mobilitazione del calcio e lesioni renali da molto lievi a marcate.

Le prove di tossicità cronica nel ratto, nel cane e nella scimmia hanno mostrato che la piretanide ha un range terapeutico molto ampio.

Tossicità riproduttiva:

Sono stati eseguiti studi di tossicità sulla riproduzione con piretanide per via orale e i.v. nel topo, nel ratto e nel coniglio: nessuno degli studi ha dato indicazioni che la piretanide provochi effetti avversi su fertilità, gravidanza, sviluppo embriofetale e post-natale dei nati.

Mutagenesi

La mutagenicità è stata verificata in molti test e tutti hanno dato esito negativo.

Cancerogenesi

Nessuno degli studi condotti nel topo e nel ratto ha dimostrato un effetto cancerogeno della piretanide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido di mais, silicio biossido colloidale e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TAULIZ 6 mg compresse

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati; 20 compresse da 6 mg

TAULIZ 3 mg compresse

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati; 20 compresse da 3 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tauliz 3 mg compresse, 20 compresse	A.I.C. n. 024263028
Tauliz 6 mg compresse, 20 compresse	A.I.C. n. 024263016

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

Data della prima autorizzazione: 17.10.1980

Data del rinnovo più recente: 31.05.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco