

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zaroxolyn 5 mg compresse
Zaroxolyn 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zaroxolyn 5 mg compresse

Una compressa contiene 5 mg di metolazone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Zaroxolyn 10 mg compresse

Una compressa contiene 10 mg di metolazone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zaroxolyn è indicato nel trattamento della ipertensione da solo o, nelle forme più severe, associato ad altri farmaci antiipertensivi.

Zaroxolyn è indicato anche, come diuretico, in tutti i casi di ritenzione idrico-salina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione: la dose raccomandata iniziale è 2,5 mg (pari ad una mezza compressa) o 5 mg al giorno, al mattino.

Edemi da scompenso cardiaco: 5-10 mg una volta al giorno, al mattino.

Edemi da insufficienza renale: 5-20 mg una volta al giorno, al mattino.

Dopo avere ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, è di norma opportuno ridurre la dose di Zaroxolyn ai più bassi livelli del trattamento di mantenimento (2,5 o 5 mg a giorni alterni). La durata del trattamento d'attacco con la posologia più elevata può variare da alcuni giorni negli stati edematosi, a 3-4 settimane nel trattamento di stati ipertensivi.

Anziani: devono essere usate dosi iniziali minori dato che essi sono più suscettibili agli effetti indesiderati.

Pazienti con insufficienza renale: la posologia deve essere modificata in base alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica: l'uso di Zaroxolyn non è consigliato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Insufficienza epatica e renale gravi.
Ipokaliemia refrattaria, iperuricemia sintomatica, malattia di Addison.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per altri diuretici, le dosi più alte possono produrre una variazione marcata di potassio, acido urico, glucosio e lipidi nel plasma.

Squilibri elettrolitici

Il prodotto va somministrato con cautela in caso di ipokaliemia, iposodiemia ipercalcemia e alcalosi ipocloremica.

Determinazioni degli elettroliti sierici (sodio, potassio, cloro, calcio), allo scopo di rilevare possibili squilibri, devono essere effettuate ad intervalli regolari. Questi controlli sono particolarmente importanti se il paziente vomita in maniera eccessiva od è trattato con liquidi per via parenterale. Anche azotemia, uricemia e glicemia devono essere periodicamente controllate in corso di terapia diuretica.

Tutti i pazienti in terapia con Zaroxolyn vanno tenuti sotto osservazione allo scopo di rilevare segni clinici di squilibri del bilancio idrico-salino (ipokaliemia, iponatremia, alcalosi ipocloremica). Anche alcune terapie, come ad esempio quella digitalica, possono essere influenzate dagli effetti del diuretico sugli elettroliti sierici (vedere paragrafo 4.5).

I primi segni di squilibrio idroelettrolitico, indipendentemente dalla causa, sono: secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori o crampi muscolari, faticabilità muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, ecc.). In caso di ipokaliemia è indicato un apporto suppletivo di potassio oppure la somministrazione di un farmaco risparmiatore di potassio. L'ipopotassiemia si può presentare più spesso quando la terapia diuretica è stata intensa e prolungata, con concomitante terapia steroidea o con ACTH, e con inadeguato apporto di sali.

Pazienti con iperuricemia e iperglicemia

Va posta cautela in questi pazienti. In soggetti con diabete latente possono manifestarsi iperglicemia e glicosuria. Nei pazienti diabetici Zaroxolyn può interferire sulla terapia antidiabetica (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica o renale

Nell'insufficienza epatica, l'ipokaliemia indotta dal diuretico può precipitare l'encefalopatia.

Si deve usare cautela nel somministrare Zaroxolyn a pazienti con funzionalità renale diminuita. Poiché la maggior parte del farmaco è escreta attraverso i reni, in tali condizioni i livelli plasmatici di questo farmaco possono aumentare.

Altre situazioni

Può manifestarsi un deficit di cloruri ed una alcalosi ipocloremica. In pazienti con edemi cospicui associati a scompenso cardiaco o insufficienza renale si può presentare una sindrome iposalina; a ciò possono contribuire un clima caldo ed una dieta iposalina. Una diuresi marcata può determinare una ipotensione acuta.

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 comprendono diminuzione dall'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione di Zaroxolyn con i seguenti farmaci richiede precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio:

- Diuretici: aumento del rischio di ipocaliemia; la somministrazione di metolazone con furosemide determina una diuresi profusa che va attentamente seguita.
- Altri antipertensivi: aumento dell'effetto ipotensivo; occorre un adeguato monitoraggio della pressione arteriosa, soprattutto nella fase iniziale, al fine di modificare tempestivamente le dosi, se indicato.
- Barbiturici e analgesici oppioidi: aumento dell'effetto ipotensivo.
- Ciclosporina: aumento della creatinina sierica, se associata a metolazone.
- Captopril: deterioramento della funzione renale, che migliora con la sospensione del metolazone.
- Digitale: aumento della tossicità con rischio di gravi aritmie, in particolare in caso di ipokaliemia
- Corticosteroidi ed ACTH: aumento del rischio di ipokaliemia e di ritenzione idrico-salina.
- Litio: l'eliminazione del litio viene ridotta con aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e rischio di tossicità.
- Bloccanti neuromuscolari: aumento dell'effetto di blocco neuromuscolare con depressione respiratoria fino all'apnea; perciò occorre sospendere Zaroxolyn almeno 3 giorni prima di un intervento chirurgico.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): aumento del rischio di nefrotossicità dei FANS. I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo di Zaroxolyn.
- Simpaticomimetici: il metolazone può diminuire la risposta alla norepinefrina, senza però impedirne l'efficacia come agente pressorio.
- Antidiabetici: riduzione dell'effetto ipoglicemizzante. Va considerata la necessità di un aumento della dose degli ipoglicemizzanti.
- Anticoagulanti: aumento del tempo di sanguinamento è stato osservato con warfarin.

Zaroxolyn, come i diuretici tiazidici, può modificarne la risposta ipoprotrombinemica, da cui la necessità di aggiustarne la dose.

L'alcol può aumentare l'effetto ipotensivo di metolazone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metolazone attraversa la barriera placentare e pertanto ne è sconsigliato l'uso in gravidanza; Vi sono state segnalazioni di ittero e trombocitopenia neonatale nei nati da madri che avevano assunto Zaroxolyn.

Allattamento

Il metolazone passa nel latte materno: l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Zaroxolyn.

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

Zaroxolyn non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Zaroxolyn sono stati occasionalmente riportati cefalea, anoressia, vomito, disturbi addominali, crampi muscolari e vertigini.

Iperuricemia e iperazotemia sono stati segnalati soprattutto in pazienti con alterata funzione renale.

Gli effetti indesiderati riportati con il metazolone ed elencati di seguito in base al sistema organo classe, sono da considerare rari (<0,1%) o molto rari (<0,01%):

- *Patologie del sistema emolinfopoietico*: leucopenia, anemia aplastica, piastrinopenia
- *Disturbi del metabolismo e nutrizione*: attacchi di gotta
- *Patologie del sistema nervoso*: vertigini, sonnolenza, cefalea, parestesia, irrequietezza, insonnia, sincope
- *Patologie dell'occhio*: annebbiamenti della vista
- *Patologie cardiache*: palpitazioni, dolori toracici
- *Patologie vascolari*: ipotensione ortostatica, ipovolemia, trombosi venosa
- *Patologie gastrointestinali*: stipsi, secchezza delle fauci, nausea, vomito, anoressia, diarrea, flatulenza, peso epigastrico, pancreatite
- *Patologie epatobiliari*: colestasi intraepatica, epatite
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*: esantemi, gravi reazioni cutanee
- *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*: crampi, spasmi muscolari
- *Esami diagnostici*: ipopotassiemia, iponatremia, ipocloremia, alcalosi ipocloremica, ipofosfatemia, glicosuria, aumento dell'azotemia e della creatinina, iperuricemia, iperglicemia.
- *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*: reazioni di ipersensibilità: orticaria, porpora, angiopatia necrotizzante. Brividi, astenia.

Sono stati segnalati casi di effusione coroidale con difetti del campo visivo dopo l'uso di diuretici tiazidici e simil-tiazidici.

Quando insorgono effetti collaterali di media o grave entità la dose di Zaroxolyn deve essere ridotta o si deve interrompere il trattamento.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio vi è il rischio di disidratazione e di deplezione elettrolitica. Il trattamento del sovradosaggio deve essere diretto alla reintegrazione idrica e alla correzione degli squilibri elettrolitici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretico. Codice ATC: C03BA08.

Il metolazone è un diuretico quinazolinico con caratteristiche generali simili a quelle dei diuretici tiazidici. La sua azione consiste in un'interferenza con il meccanismo tubulare renale di riassorbimento degli elettroliti. Zaroxolyn inibisce il riassorbimento del sodio a livello del segmento diluente corticale ed in minor misura nel tubulo contorto prossimale. Ioni sodio e cloruro sono escreti in quantità pressoché equivalente. L'aumento del carico del sodio a livello del tubulo distale comporta un aumento dell'eliminazione del potassio. Zaroxolyn non inibisce l'anidrasi carbonica. È stato inoltre dimostrato un aumento delle escrezioni di ioni fosfato e ioni magnesio.

L'effetto diuretico inizia di solito entro un'ora dall'assunzione, raggiunge il picco di attività in circa 2 ore e perdura circa 24 ore o più, anche in relazione al dosaggio.

Zaroxolyn ha un'attività simile ai tiazidici, ma può produrre diuresi anche in pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 20 ml/min.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Il metolazone è assorbito lentamente ed in modo incompleto dal tratto gastrointestinale. In soggetti normali la quota media assorbita è del 65%; la quota scende al 40% nei soggetti cardiopatici. Circa il 95% del farmaco si trova legato agli eritrociti e in misura minore alle proteine plasmatiche. L'emivita è di 8-10 ore nel sangue in toto e di 4-5 ore nel plasma.

Biotrasformazione ed escrezione

Circa il 70-80% della quota assorbita è eliminata nelle urine, prevalentemente in forma non modificata; il resto è escreto per via biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della ampia esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zaroxolyn 5 mg compresse: cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

Zaroxolyn 10 mg compresse: cellulosa microcristallina, magnesio stearato, colorante E 127 (sotto forma di lacca di alluminio al 15%).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Zaroxolyn 5 mg compresse: astuccio da 50 compresse in blister di PVC/PVDC termosaldato con foglio di alluminio/PVDC.

Zaroxolyn 10 mg compresse: astuccio da 50 compresse in blister di PVC/PVDC termosaldato con foglio di alluminio/PVDC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l.

via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zaroxolyn 5 mg compresse: AIC n. 024488064

Zaroxolyn 10 mg compresse: AIC n. 024488090

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1981

Data del rinnovo più recente: giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2020