

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDACTAZİDE® 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Spironolakton	50 mg
Hidroklorotiyazid	50 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Tablet

Beyaz, yuvarlak, peppermint kokulu, bir yüzünde "SEARLE" yazan, diğer yüzünde ay şeklinde "ALDACTAZİDE 50" yazan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Konjestif kalp yetersizliği, assit ve/veya ödem ile seyreden karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve diğer ödematöz durumlarda,
- Esansiyel hipertansiyonda,
- Dijital alan hastalarda; diğer diüretiklerin elektrolit dengesini sağlamak için yetersiz kaldığı veya uygun görülmediği durumlarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Ödem (konjestif kalp yetersizliği, karaciğer sirozu veya nefrotik sendrom): ALDACTAZİDE®'in genel kullanım dozu, tek bir seferde ya da bölünmüş dozlar halinde alınabilen spironolakton ve hidroklorotiyazidin her biri için günlük 100 mg'dır. Ancak hastanın verdiği yanıtı göre 25 mg ile 200 mg arasında doz ayarlanabilir.

ALDACTAZİDE® kullanımı ile diürez hemen ortaya çıkar ve spironolakton bileşiğinin uzun süreli etkisine bağlı olarak, ilacın bırakılmasından sonraki 2-3 gün süresince devam eder.

Esansiyel hipertansiyon: Her bir bileşenin titre sonuçlarına dayanarak dozaj değişkenlik gösterse de; bir çok hasta için spironolakton ve hidroklorotiyazid için günlük optimum doz tek bir seferde ya da bölünmüş dozlar halinde alınabilen 50 ila 100 mg'dır.

Spironolakton, hidroklorotiyazidin potasyum üzerine negatif etkisini azaltmak için yeterli olduğundan, hipertansiyon ya da pek çok ödem türlerinin uzun dönem tedavisi sırasında ALDACTAZİDE® ile beraber potasyum takviyesi kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

Oral olarak alınmalıdır.

ALDACTAZİDE®'in yemeklerle birlikte günde bir kez alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Akut renal yetmezlik, böbreklerin atılım mekanizmasında belirgin bozukluk durumunda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Akut ve ciddi hepatik bozukluk durumunda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ALDACTAZİDE® kullanılarak yapılmış klinik çalışmalar olmamasına rağmen, günlük doz, vücut ağırlığının her bir kilogramı için 3 mg spironolaktan olacak şekilde ve bölünmüş dozlarda verilebilir.

Pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenilirlik kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Tedaviye en düşük doz ile başlanması önerilmektedir ve maksimum fayda elde etmek için doz kademeli olarak artırılabilir. İlaç metabolizmasını ve atılımını değiştirebilecek ciddi karaciğer ve böbrek rahatsızlıklarında dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALDACTAZİDE®

- Anüri,
- Akut renal yetmezlik,
- Böbreklerin atılım mekanizmasında belirgin bozukluk,
- Hiperkalemi,
- Akut veya ciddi karaciğer yetersizliği,
- Addison Hastalığı,
- Spironolakton'a, tiyazid diüretiklere, süfonamid türevi ilaçlara ya da ALDACTAZİDE®'in içeriğinde yer alan diğer yardımcı maddelere karşı hassasiyet durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALDACTAZİDE® kullanımı sırasında potasyum-tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, aldosteron blokerleri, potasyum takviye ediciler, potasyumdan zengin diyet veya potasyum içeren tuz ikamesi şiddetli hiperkalemiye neden olabileceğinden uygulanmamalıdır. ALDACTAZİDE® kullanan hastada fazla potasyum alımı hiperkalemiye sebep olabilmektedir. Spironolakton, ADE inhibitörleri veya indometazin gibi nonstroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) ile beraber kullanıldığında, diüretik mevcut olsa bile, ciddi hiperkalemiye sebep olabilir. ALDACTAZİDE®'in bahsedilen ilaçlarla beraber kullanımına özellikle dikkat edilmelidir.

Eğer hipokalemiden şüpheleniliyorsa (parestezi, kas zayıflığı, yorgunluk, bardikardi, şok) elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir. Bununla beraber, hafif hiperkalemi EKG değişimleri ile saptanamadığı için serum potasyum seviyelerinin de kontrol edilmesi gerekir.

Hiperkalemi gelişirse ALDACTAZİDE® hemen kesilmelidir ve gerek olursa serum potasyumunu normal düzeye düşürmek için aktif (kalsiyum klorid çözeltisi, sodyum bikarbonat çözeltisinin intravenöz uygulaması ve / veya hızlı etki eden insülin preparatları ile glikozun oral ya da parenteral uygulaması gibi) önlemler alınmalıdır. Bu uygulamalar gerektiği takdirde tekrarlanmalıdır. Sodyum polistiren sülfonatlar gibi katyonik değiştirici reçineler oral ya da rektal yoldan uygulanmalıdır. Devam eden hiperkalemi için diyaliz gerekebilir.

Spironolaktonun, amonyum klorür veya kolestramin ile birlikte kullanıldığı durumlarda, hastalarda “hiperkalemik metabolik asidozis” rapor edilmiştir.

Sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişimler hepatik komaya sebep olabileceği için karaciğer bozukluğu olan hastalarda ALDACTAZİDE® dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya aşırı potasyum alımında hiperkalemi ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilecek kardiyak düzensizliklerine yol açabilir.

Tiyazidler ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azotemiye sebep olabileceği için ALDACTAZİDE® bu hasta gurubunda dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın birikim etkisi görülebilir.

Tiyazidler diğer antihipertansif ilaçların etkisini arttırabilir veya potansiyalize edebilir. Alerji ya da bronşiyal astım hikayesi olan veya olmayan hastalarda tiyazidlere karşı alerji gelişebilir.

Tiyazidler de dahil olmak üzere sülfonamid türevlerinin sistemik lupus eritematozu aktive ettiği ya da şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

ALDACTAZİDE® geçici BUN artışına sebep olabilir. Tedavi sona erdirildiğinde normal seviyesine geri döner. Daha önceden böbrek yetmezliği durumu mevcut ise BUN artışı devam edebilir.

Bazı dekompanse hepatik siroz hastalarında, normal böbrek fonksiyonuna sahip olsa bile, genellikle hiperkaleminin eşlik ettiği, geri dönüşümlü hiperkloromik metabolik asidoz görüldüğü bildirilmiştir.

Ağız kuruluğu, susama, uyuşukluk ve rahavet ile kendini gösteren, düşük sodyum serum seviyesi ile teşhis edilebilen dilüzyonal hiponatremi, ALDACTAZİDE® ve diğer diüretiklerin birlikte kullanımı sırasında görülebilir. Dilüzyonal hiponatremi, sıcak havalarda ödemli hastada oluşabilir. Yaşam tehlikesi içeren hiponatremi gibi durumlar haricinde, sodyum takviyesi yerine suyun azaltılması daha uygun bir tedavidir.

Hepatik komada görülene benzer zihin karışıklığı ile kendini gösteren düşük-tuz sendromu nadiren ALDACTAZİDE® kullanımı sırasında görülebilir. Bu sendrom, Bariz sıvı tutulumu ile oluşmadığı için dilüzyonal hiponatremiden farklıdır. Tedavisi için ALDACTAZİDE® kullanımı sonlandırılmalı ve sodyum verilmelidir.

Tiyazidler bazı hastalarda hiperürisemiye ve gut ataklarının oluşumuna neden olabilirler. Ayrıca hipomagnezemiye sebep olabilecek derecede idrarda magnezyum atılımını arttırdığı görülmüştür. Kolesterol ve trigliserid seviyesindeki artışlar tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkili olabilir.

Tiyazidler diyabeti ağırlaştırabilir ve insülin gereksinimini değiştirebilir. Tiyazid tedavisi sırasında gizli olan diyabet, belirgin hale gelebilir.

Tiyazidler idrarda kalsiyum atılımını düşürebilir. Tiyazidler intermitan ve çok hafif serum kalsiyum artışına sebep olabilir. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidinin göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid alımı bırakılmalıdır.

Hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile paratiroid glandındaki patolojik değişimler, uzun süreli tiyazid tedavisi sırasında görülebilir.

Spirolakton kullanımı ile jinekomasti gelişimi görülebilir, ALDACTAZİDE® tedavisinin durdurulması ile normale döner. Ancak nadiren jinekomastinin yok olmayıp, kaldığı görülmüştür.

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve ikincil açılı kapanması glokomu

Sülfonamid ve sülfonamid türevi ilaçlar, görüş alanı defekti ile birlikte koroidal efüzyon, transituar miyopi ve akut açılı kapanması glokomu ile sonuçlanan idiyosinkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar arasında akut başlangıçlı görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrı bulunur ve tipik olarak ilaca başlanmasından saatler ile haftalar sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açılı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kesmektir. İntraoküler basınç kontrolsüz kalırsa, acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Akut açılı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörleri arasında sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü yer alabilir.

Akut Solunum Toksikitesi

Hidroklorotiyazid aldıktan sonra çok seyrek akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere şiddetli akut solunum toksisitesi vakası bildirilmiştir. Pulmoner ödem tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar ile saatler içinde gelişir. Başlangıçta dispne, ateş, solunumda bozulma ve hipotansiyon semptomları bulunur. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, ALDACTAZİDE® kesilmeli ve uygun tedavi verilmelidir. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ALDACTAZİDE®'in digoksinin yarılanma ömrünü arttırdığı görülmüştür. Bu durum serum digoksin konsantrasyonunu ve akabinde digitalis toksisiteyi artırır. Digoksin, spironolakton ile birlikte alındığında digitalizasyon dozunun düşürülmesi gerekli olabilir. Bu gibi hastalar dikkatle izlenmelidir.

Antihipertansif ilaçların etkilerini arttırabileceğinden tedaviye ALDACTAZİDE® eklendiğinde bu ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda, ADE inhibitörleri aldosteron üretimini azalttığından, ALDACTAZİDE® ile birlikte rutin olarak kullanılmamalıdır.

Karbenolksolon ile spironolaktonun birlikte kullanımı her iki ajanın da etkinliğini azaltabilir.

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, diüretiklerin natriüretik etkinliğini prostaglandin intrarenal sentezini inhibe etmek suretiyle azaltmaktadır.

Lityum ve tiyazidlerin eş zamanlı kullanılması zehirlenmeye yol açabilen lityum klirensini düşürebilir.

Hem spironolakton hem de hidroklorotiyazid nörepinefrine vasküler cevabı azaltır. ALDACTAZİDE® ile tedavi görmekte olan hastaların lokal veya genel anestezi almak zorunda kalmaları durumunda dikkatli olunmalıdır.

Alkol, barbituratlar ya da narkotiklerin ALDACTAZİDE® ile beraber kullanımı ortostatik hipotansiyon oluşmasına yol açabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (insülin, ya da oral yoldan alınanlar): Antidiyabetik ilaçların dozaj ayarlaması gerekebilir.

Kortikosteroidler, ACTH: Yoğun elektrolit tüketimi, özellikle hipokalami, oluşabilir. Kas-iskelet gevşeticiler (tubokurarin gibi): Kas gevşeticilere verilen cevabı arttırabilir.

ASA (asetilsalisilik asit), indometazin ve mefenamik asit'in spironolaktonun diüretik etkisini azalttığı görülmüştür.

Spironolakton, antipirinin metabolizmasını artırır.

Tiyazid içeren bazı ilaçların emilimi kolestiramin ve kolestipol ile birlikte kullanıldığında azalır.

Amonyum klorid veya kolestiramin ile birlikte verilen spironolaktonun hiperkalemik metabolik asidoza yol açtığı rapor edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ALDACTAZİDE®'in hamilelikte kullanımının güvenilirliği henüz saptanmamıştır.

Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, tedavi süresince doğum kontrolü uygulaması düşünülebilir.

Gebelik dönemi

Spironolakton:

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Spironolakton verilen tavşanlarda ise gebelik oranında azalma, rezorpsiyon oranlarında yükselme ve canlı doğum sayısında azalma görülmüştür. Yüksek dozda spironolakton alan sıçanlarda embriyotoksik etkilere rastlanmamıştır. Ancak erkek sıçan fetüslerinde doza bağlı olarak

plazma prolaktin düzeyinde ve ventral prostat ve seminal vezikül ağırlıklarında azalma görülürken dişi fetüslerde lüteinize edici hormonun daha fazla salgılandığı ve ovaryum ve uterus ağırlığında artış görüldüğü raporlanmıştır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise erkek sıçan fetüslerinde feminizasyon gözlenmiştir.

Gebe kadınlar üzerinde herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Hidrokloratiyazid:

Hidrokloratiyazid verilen gebe fare ve sıçanlarda üreme toksisitesi bulunmamıştır. Tiazid grubu diüretikler plasental bariyeri geçerek plasental perfüzyonu azaltabilir ve uterus tembelliğine yol açarak doğum olayını engelleyebilir.

Tiazid grubu diüretiklerin gebeliğin özellikle ilk üç ayında kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Tiazidlerin farmakolojik mekanizmasının oluşturduğu etkiye göre bu gruptaki diüretikler gebeliğin ilk iki ve ilk üç ayında plasental perfüzyon riskini artırabilir ve sarılık, sıvı-elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fatal ve neonatal etkilerin görülmesine neden olabilir.

Tiazid grubu diüretikler azalan plazma hacmi ve artan plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gebeliğe bağlı ödem, hipertansiyon ve ya preeklampsi görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

Tiazidler esansiyel hipertansiyon görülen gebe kadınlarda başka bir tedavi seçeneğinin belirlenemediği istisnai koşullar haricinde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALDACTAZİDE®'in hamilelikte kullanımı anne ve fetüs açısından yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır. ALDACTAZİDE® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Spironolakton:

Spironolaktonun ana aktif metaboliti olan kanrenon anne sütünde tespit edilmiştir.

Hidrokloratiyazid:

Anne sütünde tiazid grubu diüretikler az oranlarda gözlemlenmiştir. Yüksek dozda alınan tiazidler aşırı diürece bağlı olarak süt salgılanmasını engelleyebilir. Emzirme döneminde ALDACTAZİDE® kullanımı önerilmemektedir. Eğer ALDACTAZİDE® emzirme döneminde kullanılırsa, dozlar mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır ya da bebek beslenmesi için alternatif bir yöntem tayin edilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

Spironolakton:

Dişi fareye uygulanan Spironolakton fertilitiyi azaltmıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hidrokloratiyazid:

Fare ve sıçanlara uygulanan Hidrokloratiyazid fertilitiyi etkilememiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda uyku hali ve sersemlik rapor edilmiştir. Hastalar, araç ve makine kullanımı gibi aktivitelerde dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Spirolakton:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, (agranülositoz da dahil)

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti, iktidarsızlık, ereksiyonu koruyamama, menstürel düzensizlikler, menopoz sonrası kanamalar

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Sersemlik, zihin karışıklığı, ataksi, başağrısı, uyuşukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Mide kanaması, ülser, gastrit, diyare, kramp, kusma, mide bulantısı

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Kolestatik/hepatoselüler toksisite

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetersizliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Huzursuzluk, ateş, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, vaskülit, makülopapüler ya da eritomatoz kütanöz erüpsiyon

Spirolakton kullanan hastalarda göğüs kanseri görüldüğü bildirilmiştir, ancak ilaç kullanımının etkisi veya ilişkili olduğu kanıtlanmamıştır.

Hidroklorotiyazid

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri* (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aplastik anemi, agranülositoz, lökopeni, hemolitik anemi, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Elektrolit düzensizliği, hiperglisemi, glikozuri, hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Sersemlik baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Geçici bulanık görüş, ksantopsi, koroidal efüzyon

Kardiyovasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyonun da dahil olduğu hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: **Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)**

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Gastrointestinal bozukluklar, pankreatit, diyare, kusma, siyaloadenitis, kramp, konstipasyon, gastrik iritasyon, bulantı, anoreksiya

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), diyare, kusma, siyaloadenitis, kramp, konstipasyon, gastrik iritasyon, bulantı, anoreksiya

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritem multiform, pruritus

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar, nekrotize edici ajanlar (vaskülit ve kütanöz vaskülit) pnömonit ve pulmoner ödem içeren solunum yolu rahatsızlığı, ışığa karşı duyarlılık, ateş, ürtiker, kızarıklık, purpura, güçsüzlük

**Seçilen yan etkilerin tanımı*

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerin kullanımından sonra görüş alanı defekti ile birlikte koroidal efüzyon vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Akut doz aşımı sersemlik, zihin karışıklığı, mide bulantısı, makulopapular ya da eritamatoz döküntü, kusma veya diyare şeklinde kendisini gösterebilir.

Nadiren hiponatremi, hiperkalemi gelişebilir veya ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatik komaya neden olabilir, fakat bu etkiler akut doz aşımı ile pek ilişkilendirilmemektedir.

Hiperkalemi semptomları parestezi, güçsüzlük, flasid paraliz veya kas spazmı şeklinde ortaya çıkar ve klinik açıdan hipokalemiden ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Elektrokardiyografik değişiklikler potasyum düzensizliklerinin belirgin erken işaretleridir.

Tedavisi

Kusturma yapılabilir, lavaj uygulanabilir. Belirli bir antidot tanımlanmamıştır. İlacın bırakılmasından sonra bir iyileşme beklenmektedir. Sıvı ve elektrolit replasmanı genel destekleyici tedavidir. Hiperkalemi için, potasyum alımı azaltılmalı, potasyum kaybına neden olan diüretikler, intravenöz glukoz ve düzenli insülin veya oral iyon değiştirici reçineler kullanılmalıdır. Kalıcı hiperkalemi diyaliz gerektirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Aldosteron antagonistleri
ATC kodu: C03EA01

ALDACTAZİDE® birbirini tamamlayıcı aksiyon mekanizması ve bölgesine sahip iki farklı diüretik ajanın bileşiminden oluşur, bu sebeple ilave diüretik ve antihipertansif etki sağlar. Buna ek olarak, spironolakton içeriği, tiyazid içeriğinin potasyum azaltıcı etkisinin minimuma indirilmesini sağlar.

Spironolakton, kompetitif aldosteron antagonisti olarak, distal renal tübüllerde aldosterona bağlı sodyum-potasyum bölgesine bağlanarak diüretik etkisini gösterir. Hidroklorotiyazid, distal renal tübüllerde kortikal dilüe edici segmentte tekrar absorbe edilmesini önleyerek, su ve sodyumun atılımını artırır.

ALDACTAZİDE® esansiyel hipertansiyonu olan pek çok hastada sistolik ve diastolik kan basıncını, aldosteron salgılanması limitler içinde olsa bile, belirgin ölçüde düşürücü etkiye sahiptir.

Spironolakton ve hidroklorotiyazid kan basıncı, vücut ağırlığı, plazma hacmi ve dönüşebilir sodyum miktarını azaltıcı etkiye sahiptir. Spironolakton ve hidroklorotiyazid bir arada verildiğinde her bir bileşenin diüretik ve antihipertansif etkisi artırılmış olur.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2.Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Spironolakton:

Emilim

Yiyeceklerin spironolakton absorpsiyonu üzerine etkisi (iki adet 100 mg Aldactone tablet) ilaç kullanmayan sağlıklı 9 gönüllü üzerinde tek doz çalışma ile değerlendirilmiştir. Yiyeceklerin etkisi ile, metabolize olmayan spironolaktonun biyoyararlanımı % 100 oranında artmıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Spironolakton ve metabolitleri plazma proteinlerine % 90'dan daha fazla bir oranla bağlanır.

Biyotransformasyon:

Spironolakton hızlı ve yaygın bir şekilde metabolize edilir. Spironolakton genel olarak aktif metabolitlerine şu oranlarda metabolize olmaktadır: Sülfür içeren metabolitler (% 80), ve kısmen kanrenon (% 20).

Eliminasyon:

Spironolaktonun yarılanma ömrünün kısa (1.3 saat) olmasına rağmen aktif metabolitlerinin yarılanma ömrü uzundur (2.8 ila 11.2 saat arasında değişmektedir).

Metabolitlerin atılması öncelikli olarak idrarla, ikincil olarak da safra yoluyla feçes ile gerçekleşmektedir.

Günlük 100 mg spironolaktonun 15 gün süreyle tokluk koşullarında sağlıklı gönüllülerde uygulanmasını takiben, t_{max} , pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) spironolakton için sırasıyla; 2.6 saat, 80 ng/ml ve ortalama 1.4 saat olmuştur. 7-alpha-(thiomethyl) spironolakton ve kanrenon metabolitleri için sırasıyla; t_{max} 3.2 saat ve 4.3 saat, C_{max} 391 ng/ml ve 181 ng/ml, ve $t_{1/2}$ 13.8 saat ve 16.5 saat olmuştur.

Spironolakton metabolitlerinin farmakolojik aktivitesi bilinmemektedir. Bununla beraber adrenalectomize edilen sıçanlarda, spironolakton ile kıyaslandığında, C, TMS ve HTMS metabolitlerinin antimineralokortikoid aktivitesi sırasıyla 1.10,1.28 ve 0.32 bulunmuştur. Spironolakton ile kıyaslandığında sıçan böbrek aldosteron reseptörlerine bağlanma değerleri sırasıyla 0.19, 0,86 ve 0,06 bulunmuştur.

İnsanlarda üriner elektrolit kompozisyonunda sentetik mineralokortikoid, fludrokortizonun dönüşümü için TMS ve 7-alpha-thiospironolakton potensi, spironolakton ile kıyaslandığında 0.33 ve 0.26 bulunmuştur. Bununla beraber bu steroidlerin serum konsantrasyonları belirlenemediğinden, azalan in vivo aktivitesi için bir sebep olarak absorpsiyonlarının tamamlanmaması ve/veya ilk-geçiş metabolizması reddedilememektedir.

Hidroklorotiyazid:

Emilim:

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben hızlıca emilir. Hidroklorotiyazidin etkisi 1 saat içinde gözlenmeye başlar ve 6 ila 12 saat devam eder. Hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonu pik seviyesine 1 ila 2 saatte ulaşır, ve 4 ila 5 saatlik yarılanma ömrü vardır.

Dağılım:

Hücreler dışındaki alanda dağılır, böbrek dışında hiç bir dokuda birikmez.

Biyotransformasyon:
Belirtilmemektedir.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid sadece çok az bir metabolik değişime uğrar ve idrarla dışarı atılır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Spirolakton:

Sıçanlardaki spironolakton çalışmaları, karaciğer ve endokrin organlarda tümorojen etkisi olduğunu, erkek sıçanlarda, tiroid ve testis benign adenomada istatistiksel yönden belirgin artış ve karaciğerde doza bağlı proliferatif değişikliklerde artış olduğunu göstermiştir. Bir diğer çalışmada, erkeklerde hepatoselüler adenoma ve testiküler interstisyel hücre tümöründe belirgin artış ve her iki cinsiyette de tiroid foliküler hücre adenoması ve karsinomada artış görülmüştür. Ayrıca dişilerde benign uterin endometriyal stromal poliplerde dozla ilişkili olmayan ancak istatistiksel yönden anlamlı artışlar görülmüştür.

Metabolik aktivasyon mevcut değilken, spironolakton veya potasyum kanrenoat (kanrenoat, spironolaktona kimyasal açıdan benzeyen bir bileşiktir ve aynı zamanda insanlarda majör metabolitidir.), *in vitro* memeli testlerinde mutajenite göstermemiştir. Metabolik aktivasyon varlığında, spironolakton bazı *in vitro* memeli testlerinde negatif mutajenite göstermiştir, diğer memeli testlerinde bir sonuca varılamamıştır (belli belirsiz pozitif).

Hidroklorotiyazid:

National Toxicology Program (NTP) yardımıyla yürütülen fare ve sıçanlardaki iki yıllık çalışmalar, hidroklorotiyazidin dişi fare, ya da dişi ve erkek sıçanlarda karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermiştir. Bununla beraber, NTP erkek farelerde hepatokarsinosisite için bulunan kanıtları şüpheli bulmuştur.

100 mg/kg ve 4 mg/kg'a kadar olan dozlarda hidroklorotiyazidin verildiği, dişi ve erkek cinsiyetinin üzerindeki etkilerin araştırıldığı, sırasıyla, fare ve sıçan çalışmalarında çiftleşme ve gebelik süresince hidroklorotiyazidin fertilité üzerine bir etkisi görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum sülfat dihidrat
Mısır nişastası
PVP K-30
Magnezyum stearat
Nane aroması

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

30 tabletlik blister (PVC / Al.) ambalajlarda.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel işlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer Inc/ABD lisansıyla,
Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi Dođa Sokak No:4
34418 Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

164/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:29.06.1993
Ruhsat yenileme tarihi:29.06.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ