# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKTAZİD 25 mg/25 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

| | |
|---|---|
| Spironolakton | 25 mg |
| Hidroklorotiyazid | 25 mg |

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Laktoz monohidrat | 39.7 mg |
| Gün batımı sarısı | 0.751 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli yuvarlak, bir yüzü 'NOLX' yazılı bikonveks film kaplı tablet

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Konjestif kalp yetmezliği, 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):

AKTAZİD'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 yanıta göre 25 mg ile 200 mg arasında doz ayarlanabilir.

AKTAZİD 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 AKTAZİD ile beraber potasyum takviyesi kullanımı önerilmez.

**Uygulama şekli:**
AKTAZİD'in yemeklerle birlikte günde bir kez oral olarak 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 kullanımı önerilmez.
Çocuklarda spironolakton ve hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanılarak yapılmış klinik çalışmalar olmamasına rağmen, günlük doz, vücut ağırlığının her bir kilogramı için 3 mg spironolakton olacak şekilde ve bölünmüş dozlarda verilebilir.

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

AKTAZİD

- Spironolaktona, tiyazid diüretiklere, sülfonamid türevi ilaçlara ya da AKTAZİD'in içeriğinde yer alan diğer yardımcı maddelere karşı hassasiyet durumlarında
- Anüri,
- Akut renal yetmezlik,
- Böbreklerin atılım mekanizmasında belirgin bozukluk,
- Hiperkalemi,
- Akut veya ciddi karaciğer yetmezliği,
- Addison Hastalığı

durumunda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

Hiperkalemi gelişirse AKTAZİD 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 preperatları 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 kolestiramin ile birlikte kullanıldığı durumlarda, hastalarda "hiperkalemik metabolik asidoz" rapor edilmiştir.

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

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

Tiyazidler ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azotemiye sebep olabileceği için AKTAZİD 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.

AKTAZİD 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 rehavet ile kendini gösteren, düşük sodyum serum seviyesi ile teşhis edilebilen dilüzyonal hiponatremi, AKTAZİD 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 AKTAZİD kullanımı sırasında görülebilir. Bu sendrom, bariz sıvı tutulumu ile oluşmadığı için dilüzyonal hiponatremiden farklıdır. Tedavisi için AKTAZİD 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 kesintili 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 bezindeki patalojik değişimler, uzun süreli tiyazid tedavisi sırasında görülebilir.

Spironolakton kullanımı ile jinekomasti gelişimi görülebilir, AKTAZİD 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).

AKTAZİD 37.7 mg laktoz (inek sütü kaynaklı) içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

AKTAZİD her dozunda 0.751 mg gün batımı sarısı içermektedir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

AKTAZİD'in digoksinin yarılanma ömrünü arttırdığı görülmüştür. Bu durum serum digoksin konsantrasyonunu ve akabinde dijital zehirlenmeyi arttırır. Digoksin, spironolakton ile birlikte alındığında dijital dozunun düşürülmesi gerekli olabilir. Bu gibi hastalar dikkatle izlenmelidir.

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

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

Steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar, diüretiklerin natriüretik etkinliğini prostaglandinin intrarenal sentezini inhibe etmek suretiyle azaltmaktadır.

Lityum ve tiyazidlerin eş zamanlı kullanılması lityum klirensini düşürerek zehirlenmeye yol açabilir.

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

Alkol, barbitüratlar ya da narkotiklerin AKTAZİD ile beraber kullanımı ortostatik hipotansiyon oluşmasına yol açabilir.

Antidiyabetik ilaçlarda (insülin ya da oral yoldan alınanlar): Dozaj ayarlaması gerekebilir.

Kortikosteroidler, ACTH: Yoğun elektrolit tüketimi, özellikle hipokalemi, oluşabilir.

Kas iskelet gevşeticiler (tubokurarin gibi): Kas gevşeticilere verilen cevabı arttırabilir.

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)**
AKTAZİD'in hamilelikte kullanımının güvenliliği 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.

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazid 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 veya 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.

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

**Laktasyon dönemi**
Spironolakton:

Spironolaktonun ana aktif metaboliti olan kanrenon anne sütünde tespit edilmiştir.

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

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Spironolakton:
Dişi fareye uygulanan Spironolakton fertiliteyi azaltmıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid:
Fare ve sıçanlara uygulanan Hidroklorotiyazid fertiliteyi 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100,<1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

***Spironolakton:***
**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, baş ağrısı, 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: Ateş, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, vaskülit, makülopapüler ya da eritematoz kütanöz erüpsiyon

Spironolakton 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, glikozüri, hiperürisemi

**Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Geçici bulanık görüş, ksantopsi

**Kardiyovasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyonun da dahil olduğu hipotansiyon

**Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Gastrointestinal bozukluklar, pankreatit, diyare, kusma, siyaladenitis, 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 multiforme, 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), pnömoni 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)

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

AKTAZİD 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 arttırır.

AKTAZİD 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 arttırılmış 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 (≥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 spironolakton 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 preteinlerine %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, $t_{maks}$, pik plazma konsatrasyonu ($C_{maks}$) 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; $t_{maks}$ 3.2 saat ve 4.3 saat, $C_{maks}$ 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 adrenalektomize 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

Spironolakton:
Sıçanlardaki spironolakton çalışmaları, karaciğer ve endokrin organlarda tümorojen etkisi olduğunu, erkek sıçanlarda, tiroid ve testis bening 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 bening uterin endometriyal stromal poliplerde dozla ilişkili olmayan ancak istatistiksel yönden anlamlı artışlar görülmüştür.

Metabolik aktivasyon mevcut değilken, spironolakton veya potasyum kanrenoat (kanrenoat, spirinolaktona 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 hepatokarsinojenisite 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 fertilite üzerine bir etkisi görülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz tip 101
Mısır nişastası
Polivinilprolidon K30
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Makrogol/Peg
Talk
Gün batımı sarısı (E110)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Mavi indigo karmin aluminyum lak (E132)

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3. Raf ömrü

60 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AKTAZİD 25 mg/25 mg film kaplı tablet 20, 30, 50 ve 100 film kaplı tablet içeren şeffaf PVC-Alu blister ambalajda karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic A.Ş.
Bağcılar/İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2017/837

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ