

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REGROTON® Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klortalidon	50 mg
Rezerpin	0.25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, yuvarlak, kenarları hafif eğimli, bir yüzünde CG, diğer yüzünde F/W basılı ve çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

REGROTON®'un dozu kişiye göre ayarlanmalıdır. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde tedaviye günde yarım tablet ile başlanılmalıdır. Eğer gerekirse, 2-3 hafta sonra doz bir tablete yükseltilebilir, bu da genellikle yeterli olur.

Uygulama şekli:

İlaç bir miktar sıvı ile birlikte yemek saatlerinde, tercihen sabahları alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

REGROTON®'un standart dozu böbrek fonksiyonu normal olan hastalar için önerilmektedir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler), doz ve doz aralıkları terapötik ihtiyaçlar ve tolere edilebilirlik ile uyumlu bir biçimde, dikkatlice ayarlanmalıdır. Klortalidon da dahil olmak üzere, tiyazid ve tiyazid grubu diüretikler, kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altına indiğinde diüretik etkilerini kaybederler.

Karaciğer yetmezliği:

REGROTON®, ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Pediyatrik popülasyon:

Bu ilaç kombinasyonu çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ve doz aralıkları terapötik ihtiyaçlar ve tolere edilebilirlik ile uyumlu bir biçimde, dikkatlice ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

REGROTON®;

- Rezerpin ve ilişkili maddelere, Klortalidon veya diğer sülfonamid türevlerine ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Ayrıca aşağıdaki, ayrı ayrı bileşenlerle ilgili durumlardan herhangi birisinin varlığında kontrendikedir.

Klortalidon

- Anüri,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altında),
- Ciddi karaciğer yetmezliği,
- Refrakter hipokalemi veya artmış potasyum kaybı,
- Hiponatremi,
- Hiperkalsemi,
- Semptomatik hiperüriseminin (gut hikayesi veya ürik asit taşı) bulunduğu durumlar,
- Gebelik sırasında hipertansiyon.

Rezerpin

- Belirgin depresyon veya depresif hastalık hikayesi,
- Parkinson hastalığı,
- Epilepsi,
- Elektrokonvülsif tedavi,
- Feokromositoma,
- Beraberinde veya yakın zamanda MAO inhibitörleri ile tedavi,
- Akut peptik ülser,
- Ülseratif kolit.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Eğer depresyon bulguları ortaya çıkarsa, intihar riski olduğundan REGROTON® hemen kesilmelidir. Rezerpin tarafından başlatılan, özellikle de yüksek doz alan hastalardaki depresyon intihara sebep olacak kadar ciddi olabilir ve ilaç kesildikten sonra birkaç ay devam edebilir.

REGROTON® karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyici karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü tiyazid diüretiklerinin neden olduğu sıvı elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler, özellikle de karaciğer sirozu olan hastalarda hepatik koma gelişimini hızlandırabilir. REGROTON® böbrek hastalığı olanlarda da

dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazidler böyle hastalarda azotemiye çabuklaştırabilir ve ilacın tekrar tekrar verilmesinin etkileri kümülatif olabilir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Önlemler:

Tüm antihipertansifler gibi REGROTON® da koroner ve/veya serebral aterosklerozdan yakınan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kan akımının bozulması ihtimalinden dolayı, kan basıncındaki herhangi bir ani düşüştan kaçınılmalıdır.

Aşağıdaki özel önlemler her bir bileşen için, dolayısıyla da REGROTON® için geçerlidir.

Klortalidon:

Elektrolitler:

Tiyazid diüretikleri ile tedavi hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları ile ilişkili olmuştur. Ayrıca hipokalemi kalbi duyarlılaştırabilir veya digitalin toksik etkilerine tepkisini artırabilir.

Tüm tiyazid diüretikleri gibi, Klortalidonun başlattığı kalürezis doza bağımlıdır ve miktarı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. 25-50 mg/gün ile serum potasyum konsantrasyonlarındaki düşme ortalama 0.5 mmol/l'dir. Kronik tedavide, serum potasyum konsantrasyonları tedavinin başlangıcında ve daha sonra 3-4. haftalarda izlenmelidir. Daha sonra, eğer ek faktörler tarafından potasyum dengesi bozulmamış ise (kusma, ishal, böbrek fonksiyonunda değişiklik gibi) her 4-6 ayda bir kontroller yapılmalıdır.

Eğer gerekli ise, klortalidon oral ek potasyum veya potasyum tutucu bir diüretikle (örneğin triamteren) kombine edilebilir. Kombine tedavi verildiğinde, serum potasyumu izlenmelidir. Hipokalemiye klinik bulgular eşlik ediyorsa (örneğin kas güçsüzlüğü, parezi ve ECG değişiklikleri) klortalidon kesilmelidir.

Aynı zamanda ADE inhibitörleri de alan hastalarda klortalidon ve bir potasyum tuzu veya bir potasyum tutucu diüretikten oluşan kombine tedaviden kaçınılmalıdır.

Serum elektrolitlerinin izlenmesi özellikle yaşlılarda, karaciğer sirozuna bağılı asiti olan hastalarda ve nefrotik sendroma bağılı ödemli olan hastalarda özellikle önemlidir. Son bahsedilen durumda, klortalidon sadece sıvı kaybına ait hiçbir bulgusu olmayan normokalemik hastalarda, sıkı kontrol altında kullanılmalıdır.

Metabolik etkiler:

Klortalidon serum ürik asit düzeyini yükseltebilir, fakat kronik tedavi sırasında gut atakları ender olarak gözlenmiştir.

Glukoz toleransı ters olarak etkilenebilirse de tedavi sırasında çok ender olarak diabetes mellitus görülebilir.

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerle uzun dönem tedavi sırasında hastalarda total kolesterol, trigliseridler veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün plazma

konsantrasyonlarında küçük ve kısmen geri dönebilen artışlar bildirilmiştir. Bu bulguların klinik anlamı tartışma konusudur.

Klortalidon belirgin diabetes mellitus olan hastaların veya hiperkolesterolemi için tedavi alan kişilerin (diyet veya kombine) uzun dönem tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak kullanılmamalıdır.

Diğer etkiler:

ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi plazma renin aktivitesini arttıran ajanlar (diüretikler) tarafından daha da güçlendirilmektedir. Diüretiğin dozunun azaltılması veya 2-3 gün için kesilmesi ve/veya ADE inhibitörü tedavisine düşük bir dozla başlanması önerilmektedir.

Rezerpin:

Rezerpin gastrointestinal motilite ve sekresyonu artırdığı için peptik ülser hikayesi, eroziv gastriti veya safra kesesi taşı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, sinüs bradikardisi veya kalpte iletim bozuklukları olan hastalarda da dikkat edilmelidir.

Rezerpin elektrokonvülsif tedavi verilmeden en az 7 gün önce kesilmelidir (merkezi etkili ilaçlarla olası etkileşimler için bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Rezerpinin preoperatif kesilmesi dolaşım instabilitesi olmayacağını garanti etmez. Anestezistin hastanın ilacı aldığını bilmesi ve bunu genel olarak tedavide dikkate alması önemlidir, çünkü rauwolfia preparatları alan hastalarda hipotansiyon olmuştur. Antikolinergik ve adrenerjik ilaçlar (örneğin metaraminol, noradrenalin gibi) istenmeyen vagosirkulatuvar etkileri tedavi etmek için kullanılmıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

REGROTON®'un guanethidin, metildopa, β -blokerler, vazodilatatörler, kalsiyum antagonistleri, ADE inhibitörleri gibi diğer antihipertansiflerle birlikte verilmesi antihipertansif etkiyi güçlendirir. Ayrıca, her bir bileşenle ilgili olarak aşağıdaki etkileşimler olabilir:

Klortalidon:

Diüretikler kan lityum düzeylerini yükselttiği için, lityum tedavisi altında olan ve aynı zamanda klortalidon alan hastalarda lityum düzeyleri izlenmelidir. Lityum poliüriye neden olduğunda diüretikler paradoksik bir antidiüretik etki yapabilir.

Diüretikler kürar türevlerinin etkilerini güçlendirir.

Klortalidonun hipokalemik etkisi kortikosteroidler, ACTH, β_2 -agonistler, amfoterisin ve karbenoksolon tarafından artırılabilir.

İnsülin ve oral antidiabetik ajanların dozlarının yeniden ayarlanması gerekli olabilir.

Beraberinde belirli non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların verilmesi (indomethazin gibi) diüretiklerin diüretik ve antihipertansif etkilerini zayıflatabilir ve eğilimi olan hastalarda böbrek fonksiyonunda bozulmaya ait çok ender raporlar bulunmaktadır.

Tiyazidin neden olduğu hipokalemi veya hipomagnezemi digitalin neden olduğu kardiyak aritmilerin oluşmasını kolaylaştırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Birlikte tiyazid diüretiklerinin verilmesi alloprunole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığını, amandatinin neden olduğu istenmeyen etkilerin riskini artırabilir, diazoksidin hiperglisemik etkisini güçlendirebilir, sitotoksik ajanların (siklofosamid, metotreksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve bunların myelosüpresif etkilerini artırabilir.

Tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımı antikolinerjik ajanlarla (atropin, biperiden gibi) artırılabilir, bunun da gastrointestinal motilitede ve mide boşalma hızındaki azalmaya bağlı olduğu açıktır.

Tiyazid diüretiklerinin emilimi anyon değiştirme reçinelerinin varlığında bozulur. Farmakolojik etkide bir azalma beklenebilir.

Tiyazid diüretiklerinin D vitamini veya kalsiyum tuzları ile birlikte verilmesi serum kalsiyumundaki artışı daha da güçlendirebilir.

Siklosporin ile birlikte tedavi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Rezerpin:

Rezerpin tedavisine başlamadan en az 14 gün önce MAO inhibitörleri kesilmelidir, rezerpin ile tedaviyi takiben MAO inhibitörleri verilecekse de aynı şey geçerlidir, çünkü aksi takdirde ciddi etkileşimler olabilir (hiperaktivite, hipertansif kriz gibi). (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Rezerpinin antiaritmik ajanlar ve digital ile birlikte kullanılması sinüs bradikardisine yol açabilir.

Rezerpin alkol, genel anestetikler, bazı antihistaminikler, barbitüratlar ve trisiklik antidepressanların merkezi depresan etkilerini güçlendirir. Rezerpin levodopanın etkisini zayıflatır. Aynı anda trisiklik antidepressanların kullanılması rezerpinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Rezerpin elektif cerrahi girişimden birkaç gün önce kesilmelidir, çünkü anestetik madde ile birlikte verildiğinde kan basıncında bir düşmeye sebep olabilir (bkz. Özel kullanım tedbirleri).

Rezerpin adrenalın veya diğerk sempatomimetik maddelerin etkisini güçlendirebilir (özellikle antitüsifler, burun damlaları ve göz damlaları ile ilgili olarak dikkatli olmak gerekir).

Rezerpin idrardaki 17-ketosteroidler ve 17-hidroksi-ketosteroidler için yapılan kolorimetrik testleri etkiler; olduğundan çok daha düşük değerler elde edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

REGROTON®' un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

REGROTON®' u reçete eden hekim uygun doğum kontrolü konusunda hastayı uyarmalıdır.

[Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.](#)

Gebelik dönemi

REGROTON® ile hiçbir hayvan üreme çalışması yürütülmemiştir (her bir bileşen için bkz. Bölüm 5.3).

Ancak, rezerpin ve klortalidon plasentayı geçer. Rezerpin doğumdan önce verildiğinde yeni doğan bebekte uyuşukluk, nazal mukozada şişlik ve anoreksi oluşturabilir. Klortalidon diğerk diüretikler gibi plasental hipoperfüzyona neden olabilir. Tiyazid ve tiyazidle ilişkili diüretikler fetal dolaşıma girebilir ve elektrolit bozukluklarına neden olabilirler. Tiyazid ve ilişkili diüretiklerle birlikte neonatal trombositopeni rapor edilmiştir. Bu nedenlerle REGROTON® gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

REGROTON®' un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde Klortalidon ve rezerpin anne sütüyle memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

REGROTON® , emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği ve fertiliteye ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REGROTON[®], özellikle tedavi başlangıcında hastanın reaksiyonlarını bozabilir. Diğer antihipertansif ilaçlarda olduğu gibi, hastalar eğer araç veya makine kullanıyorlarsa bu tip reaksiyonlar hakkında uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle ayrı ayrı bileşenlere bağlanabilen, aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenebilir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klortalidon:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz ve eozinofili.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Özellikle yüksek dozlarda, hipokalemi, hiperürisemi ve kan lipidlerinde yükselme.

Yaygın: Hiponatremi, hipomagnezemi ve hiperglisemi.

Seyrek: Hiperkalsemi, glikozüri, diyabetik metabolik durumda kötüleşme ve gut.

Çok seyrek: Hipokloremik alkaloz.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi.

Seyrek: Parestezi, baş ağrısı.

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Alkol, anestezipler veya sedatifler tarafından şiddetlendirilebilen postural hipotansiyon.

Seyrek: Kardiyak aritmiler.

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: İdiosinkratik pulmoner ödem (respiratuar bozukluklar).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İştah kaybı ve minör gastrointestinal rahatsızlık.

Seyrek: Hafif bulantı ve kusma, gastrik ağrı, kabızlık ve ishal.
Çok seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: İntrahepatik kolestaz veya sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker ve diğer cilt döküntüsü tipleri.

Seyrek: Fotosensitizasyon.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik interstisiyal nefrit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İmpotans.

Rezerpin:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, trombositopeni.

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Artmış prolaktin sekresyonu, galaktore, jinekomasti.

Çok seyrek: Memelerde şişme.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, depresyon, sinirlilik, kabuslar, yorgunluk.

Seyrek: Ekstrapramidal semptomlar (parkinsonizm dahil), baş ağrısı, anksiyete durumları, konsantrasyon bozukluğu, baygınlık, konfüzyon.

Çok seyrek: Serebral ödem.

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bulanıklığı, konjonktival hiperemi, lakrimasyon.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Duyma bozukluğu.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Sinüs bradikardisi, ödem.

Seyrek: Kardiyak aritmiler, anjina pektoris düşündürülen semptomlar, postural rahatsızlıklar.

Çok seyrek: Kalp yetmezliği.

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon, sıcak basmaları.

Çok seyrek: Bilinç kaybı, serebrovasküler bozukluklar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Nazal mukozada şişme, dispne.

Çok seyrek: Epistaksis.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, ağız kuruluğu, artmış gastrik asit sekresyonu, artmış tükürük sekresyonu.

Seyrek: Kusma, bulantı, iştah artışı, peptik ülser.

Çok seyrek: Gastrointestinal kanama.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Egzema, kaşıntı.

Çok seyrek: Purpura.

Genito-üriner sistem bozuklukları

Seyrek: Potans ve ejakülasyon bozuklukları.

Çok seyrek: Disüri, glomerulonefrit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Azalmış libido.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar:

REGROTON®'un aşırı dozuna bağlı zehirlenmelerde aşağıdaki belirtiler ve semptomlar görülebilir: baş ağrısı, sersemlik, uyku hali, bilinç bozukluğu, koma, ekstrapramidal bozukluklar, konvülsiyonlar, parestezi ve uzamış miozis. Bulantı, kusma ve ishal de olabilir. Hipotansiyon ve kardiyak aritmiler de (özellikle sinüs bradikardisi) gözlenmiştir. Solunum depresyonu, elektrolit bozuklukları, kas güçsüzlüğü ve spazmlar (özellikle baldır adalelerinde) ve oligoüri de başlayabilir.

Tedavi:

Eğer hastanın bilinci yerinde ise, kusturulur veya gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir. Postural hipotansiyon durumunda, hasta uygun bir pozisyona getirilir, bir plazma genişletici verilir ve elektrolitlerin replasmanı sağlanır; eğer gerekli ise dikkatli bir biçimde vazooaktif maddelere başvurulur. Eğer ciddi bradikardi varsa atropin, diyare olursa da bir antikolinergik ajan verilir. Epilepsi veya konvülsiyonlarla mücadele etmek için antikonvülsanlar verilir (örneğin yavaşça i.v olarak diazepam). Ciddi solunum depresyonu durumunda suni solunum yaptırılır. Rezerpinin uzamış etkileri olduğu için hastalar 72 saat boyunca yakın gözlem altında tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Rauwolfia alkaloidleri ve diüretik kombinasyonları.

ATC kodu: C02LA01

REGROTON®, etki yerleri farklı ve karşılıklı olarak birbirlerini tamamlayıcı antihipertansif etkileri olan iki antihipertansif ilacın bir kombinasyonudur. Her iki madde de uzun süreli etki meydana getirirler.

Klortalidon:

Klortalidon uzun etki süreli, benzotiyadiazin (tiyazid) ile ilişkili bir diüretiktir. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler öncelikle distal renal tübül üzerine (erken kıvrımlı kısım) NaCl⁻ geri emilimini (Na⁺-Cl⁻ yardımcı taşıyıcıyı antagonize ederek) engelleyerek ve Ca⁺⁺ geri emilimini (bilinmeyen bir mekanizma ile) artırarak etki ederler. Na⁺ ve suyun kortikal toplama tübülüne verilmesinin artırılması ve/veya artmış akış hızı, K⁺ ve H⁺'nın artmış salgı ve atılımına yol açar.

Böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde, 12.5 mg gibi az miktarda klortalidon verilmesinden sonra diürez oluşturulur. Sonuç olarak gerçekleşen, sodyum ve klorun idrardan atılımındaki artış ve idrar potasyumundaki daha az belirgin artış doza bağımlıdır ve hem normal hem de ödemli hastalarda olabilir. Diüretik etki, 2-3 saat sonra ortaya çıkar, 4-24 saat sonra en yüksek düzeyine ulaşır ve 2-3 gün devam edebilir.

Tiyazidin yol açtığı diürez başlangıçta plazma hacminde, kardiyak verimde ve sistemik kan basıncında düşmelere yol açar. Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi muhtemelen aktif hale gelebilir.

Hipertansif bireylerde, Klortalidon yükselmiş kan basıncını hafifçe azaltır. Devamlı verildiğinde hipotansif etki muhtemelen periferik dirençteki düşmeye bağlı olarak devam eder; kardiyak verim tedavi öncesi değerlere döner, plazma hacmi biraz azalır ve plazma renin aktivitesi yükselebilir.

Kronik kullanımda, günde 12.5 ve 50 mg dozları arasında klortalidonun antihipertansif etkisi doza bağımlıdır. Dozun 50 mg'ın üzerine çıkartılması metabolik komplikasyonları artırır ve ender olarak terapötik fayda sağlar.

Diğer diüretiklerde de olduğu gibi, klortalidon monoterapi olarak verildiğinde, hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında kan basıncı kontrolü sağlanır. Genel olarak, primer tedavi olarak verilen diüretiklere yaşlıların ve zencilerin özellikle iyi yanıt verdiği bulunmuştur. Yaşlılarda yapılan randomize klinik çalışmalar, yaşlı kişilerde klortalidon dahil düşük doz tiyazid diüretiklerle hipertansiyon ve baskın sistolik hipertansiyonun tedavisinin serebrovasküler olayları (strok), koroner ve total kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Ek olarak, yaşlı kadınlarda kemik kaybı da azalmıştır.

Rezerpin dahil diğer antihipertansiflerle yapılan kombine tedavi, kan basıncını düşürücü etkileri güçlendirir. Monoterapiye uygun bir yanıt vermeyen hastaların büyük bir kısmında kan basıncında daha da fazla düşüş böylece elde edilebilir.

Rezerpin:

Rezerpin postgangliyonik sempatik sinir uçlarındaki ve merkezi sinir sistemindeki katekolamin depolarını boşaltır. Depoların boşalmasından sonra nispeten uzun bir süre katekolamin depolanamaz. Katekolamin boşalması sempatik sinir sisteminin uç tabakalarında uyarı iletiminin önlenmesi ile sonuçlanır, bu da sempatik tonüde bir azalmaya yol açar, fakat parasempatik sinir sisteminin aktivitesinde hiçbir bozulma

olmaz. Böylece Rezerpin merkezi sinir sisteminin aracılığı ile bir sedatif etki yaparken yükselmiş kan basıncını ve kalp hızını azaltır.

Rezerpin aynı zamanda merkezi ve periferik nöronlardaki serotonin, dopamin, nöropeptid ve adrenalın dahil diğer transmitter ve ko-transmitter'lerin tükenmesine de neden olur. Bu etkiler de ilacın farmakolojik ve antihipertansif etkilerine katkıda bulunabilir. Rezerpinin oral olarak verilmesinden sonra antihipertansif etki yavaş ortaya çıkar, maksimum yanıt ancak 2-3 hafta sonra elde edilebilir ve uzun bir süre boyunca devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klortalidon:

Emilim:

Oral 50 mg'lık Klortalidon dozunun biyoyararlanımı yaklaşık % 64'tür, doruk kan konsantrasyonlarına 8-12 saat sonra ulaşılır. 25 ve 50 mg'lık dozlar için C_{maks} değerleri sırasıyla 1.5 µg/ml (4.4 µmol/l) ve 3.2 µg/ml (9.4 µmol/l)'dir. 100 mg'a kadar olan dozlarda eğri altındaki alanda (EAA) orantısız bir artış mevcuttur. Tekrarlanan 50 mg'lık günlük dozlarla, 24 saatlik doz aralıklarının sonunda ölçülmüş 7.2 µg/ml'lik (21.2 µmol/l) ortalama kararlı durum kan konsantrasyonlarına 1-2 haftadan sonra ulaşılır.

Dağılım:

Eritrositlerde aşırı birikim ve plazma proteinlerine bağlanma nedeniyle, klortalidonun kanda sadece küçük bir fraksiyonu serbesttir. Eritrositlerdeki karbonik anhidraza büyük oranda yüksek afiniteli bağlanma nedeniyle, 50 mg dozlarıyla tedavi sırasındaki kararlı durumda Klortalidonun tüm kandaki toplam miktarının sadece % 1.4'lük kısmı plazmada bulunmuştur. *In vitro* koşullarda, klortalidonun plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %76'dır ve majör bağlanma proteini ise albümindir.

Klortalidon plasenta bariyerini aşar ve anne sütüne geçer. Doğumdan önce ve sonra günde 50 mg klortalidon ile tedavi edilen annelerde, fetal tam kandaki klortalidon seviyeleri anne kanında bulunanın yaklaşık % 15'idir. Amniyotik sıvı ve anne sütündeki klortalidon konsantrasyonları aynı andaki anne kanı düzeyinin yaklaşık % 4'üdür .

Biyotransformasyon:

Metabolizma ve hepatik yolla safraya atılım eliminasyon için minör bir yol oluşturur. 120 saat içerisinde dozun yaklaşık % 70'i idrar ve feçes ile çoğu değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Klortalidon tam kan ve plazmadan ortalama 50 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile elimine edilir. Kronik uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömründe değişiklik olmaz. Klortalidonun emilen dozunun büyük bir kısmı, ortalama renal plazma klerensi 60 ml/dak. olacak şekilde böbrekler tarafından atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klortalidon için doğrusallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Rezerpin:

Emilim:

Rezerpin oral uygulamadan sonra hızla emilir. Plazmada ölçülebilir konsantrasyonlar 30 dakika sonra ortaya çıkar. Mutlak sistemik biyoyararlanım yaklaşık % 50'dir.

Dağılım:

Rezerpinin ortalama nispi dağılım hacmi 9.1 ± 2.7 l/kg'dır. İnsan plazmasında, Rezerpinin % 96'dan fazlası proteinlere (albümin ve lipoproteinlere) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Rezerpin kısmen gastrointestinal sistemde, kısmen de karaciğerde metabolize edilir; ana metabolizma ürünleri metil rezerpat ve trimethoksibenzoik asittir.

Eliminasyon:

Oral uygulamadan sonra, Rezerpin ve metabolitleri yarı ömür değerleri sırasıyla 4.5 ve 271 saat olacak şekilde plazmadan bifazik olarak elimine edilir. Ana madde Rezerpinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 33 saattir. Ortalama total plazma klerensi 245 ml/dak.'dır. Oral uygulamadan sonraki ilk 96 saat içerisinde, dozun % 8'i başlıca metabolitler şeklinde idrarla ve % 62'si başlıca değişmemiş rezerpin şeklinde feçesle atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Rezerpin için doğrusallık / doğrusal olmayan duruma ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu klortalidonun farmakokinetiğini değiştirmez; ilacın kan veya plazmadan eliminasyonunda hız sınırlayıcı olmasının en muhtemel faktörü ilacın eritrositlerdeki karbonik anhidraza olan afinitesidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klortalidon için hiçbir doz ayarlaması gerekmez. Rezerpin böbrek yetmezliği olan hastalardan daha yavaş atılır, fakat bu artmış feçes atılımı ile telafi edilir. Dolayısıyla kümülatif etkilerin olmaması için, REGROTON®'un dozajı veya doz aralıkları terapötik ihtiyaçlar ve tolere edilebilirlik ile uyumlu bir biçimde ayarlanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, emilim aynı olmasına rağmen klortalidonun eliminasyonu sağlıklı genç erişkinlerdekinden daha yavaştır (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klortalidon :

Bakteri veya kültür memeli hücrelerinde gen mutasyonlarının indüksiyonu negatiftir. Yüksek sitotoksik dozlarda, kromozomun normal dışı değişiklikleri, kültür Çin hemstir yumurtalık hücrelerinde indüklenir. Ancak, DNA tamirini indükleyebilme testleri, sıçan hepatositlerinde veya fare kemik iliğinde mikro çekirdekler veya sıçan karaciğeri, kromozom hasar indüksiyonu için herhangi bir delil ortaya koymamıştır. Dolayısıyla, Çin hemstir yumurtalık hücre analizindeki sonuçların genotoksisiteden ziyade sitotoksisiteden oluştuğu düşünülmektedir. Klortalidonun insanlarda mutajenite riski göstermediği sonucuna varılır.

Klortalidon ile uzun süreli karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite çalışmaları, teratojenik potansiyel göstermemiştir.

Rezerpin:

Farelerde 2.5 mg/kg'a kadar tekrarlanan oral dozlar ve sıçanlarda 2.0 mg/kg'a kadar tek intramüsküler dozlardan sonra, rezerpinin teratojenik olduğu gösterilmiştir. Farelerdeki çalışmalar, muhtemelen endokrin etkilerine bağlı olarak yarık damak insidansında artış göstermiştir. Sıçanda, luteojenik hormon salımının inhibisyonu, gebeliğin erken dönemlerinde maternal tedaviden sonra gebeliğin kesilmesini indükleyebilir. Rezerpinin kobayda sarı cismi inhibe ettiği bulunmuştur.

Sistem aktivasyonunun yokluğunda veya varlığında, mikrobiyal testlerde (S. typhimurium ve E. coli ile Ames testi) veya Çin hemstirlerinde somatik hücreler veya farelerde erkek germinal epitelyumu üzerindeki çalışmalarda herhangi bir mutajenik aktivite delili bulunmamıştır.

Kemirici hayvan çalışmaları, rezerpin ile kronik tedavinin dışı farelerde meme fibroadenomları, erkek farelerin seminal veziküllerinde malignant tümörler ve erkek sıçanlarda malignant adrenal tümörlerin insidansında artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, insan dozunun yaklaşık 100-300 katına tekabül eden 5 ppm ve 10 ppm konsantrasyonlarında verilen iki yıllık çalışmalardan alınmıştır. Meme neoplazmlarının, rezerpinin prolaktin yükseltici etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu bulguların insanlarda hangi ölçüde bir risk gösterdiği açık değildir. Rezerpin kullananlarda meme kanseri riski artış olasılığı geniş bir şekilde araştırılmıştır, fakat ilişkisi teyid edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Aerosil 200,
- Avisel PH 102,
- Magnezyum stearat,
- Mısır nişastası,
- Akucell AF 2021

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden ve ışıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PVC/PVDC blisterler

20, 30 ve 50 tablet içeren blister ambalaj.

Plastik şişede 500 tablet içeren hastane ambalajı.

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

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

Assos İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

34773 Ümraniye - İstanbul

Tel: 0216 612 91 91

Faks: 0216 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

24.06.2011, 232/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.1977

Ruhsat yenileme tarihi: 02.10.2006 tarihinde ruhsat yenileme başvurusu yapılmıştır.

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-