

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEMİTONE 100 mg/20 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Spironolakton	100 mg
Furosemid	20 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	90 mg (inek sütü kaynaklı)
Sodyum nişasta glikolat	25 mg
Sodyum laurilsülfat	6-mg
Gün batımı sarısı (E110)	1,391 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz ya da hemen hemen beyaz, yuvarlak, bikonveks film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik konjestif kalp yetmezliği ve hepatik siroz gibi sekonder hiperaldestoronizmle birlikte olan dirençli ödemin tedavisinde endikedir.

Bu sabit doz kombinasyon, sadece içeriğindeki ilaçların ayrı ayrı kullanılıp etkili dozun tespit edildiği hastaların kronik idame tedavisinde kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SEMİTONE, kahvaltı ve/veya öğle yemeği sırasında, yeterli miktarda su ile birlikte bir bütün olarak alınmalıdır. Özellikle başlangıç tedavisi sırasında, SEMİTONE kullanımının ardından idrar çıkışının artması nedeniyle akşamları kullanılması önerilmez.

Yetişkinler için önerilen doz, günde 1-2 tablettir.

**Uygulama şekli:**

Oral yolla kullanılır. Yeterli miktarda su ile birlikte alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği**

SEMİTONE, akut renal yetmezlik, böbrek fonksiyonlarının gerilemesi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi  $<30$  ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>) durumunda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

SEMİTONE, çocuklarda kullanım için uygun değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**

SEMİTONE'un içeriğindeki furosemid ve spironolaktonun yaşlılarda atılımı daha yavaş olabilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

SEMİTONE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Spironolaktona, furosemide, sülfonamidlere, sülfonamid türevlerine veya içeriğindeki yardımcı maddelere karşı hipersensitivitesi olan hastalarda,
- Hipovolemisi veya sıvı kaybı (hipotansiyon ile birlikte veya hipotansiyon olmadan) olan hastalarda,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve kreatin klerensi 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'den daha düşük olan hastalarda,
- Anürisi olan ya da furosemid tedavisine yanıt vermeyen anüri ile birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Nefrotoksik ya da hepatoksik ajanlara bağlı renal yetmezlik gelişen hastalarda ya da hepatik koma ile ilişkili renal yetmezliği olan hastalarda,
- Hiperkalemisi, şiddetli hipokalemisi, şiddetli hiponatremisi olan hastalarda,
- Addison's hastalığı olan hastalarda,
- Gebelik ve emzirme döneminde.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SEMİTONE, ses değışikliklerine neden olabilir. SEMİTONE tedavisine başlarken, özellikle sesleri işleri için önemli olan hastalarda (örn; aktörler, şarkıcılar, öğretmenler) çok dikkatli olunmalıdır.

Hastaların idrar çıkışı takip edilmelidir. Prostat hipertrofisi ya da miksiyon bozukluğuna sahip hastalar gibi idrar çıkışında parsiyel obstrüksiyon olan hastalar, artmış akut retansiyon gelişme riskine sahiptir ve bu hastaların dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

SEMİTONE tedavisine başlamadan önce, hipotansiyon ya da hipovolemi tedavi edilmelidir.

Özellikle aşağıdaki durumları olan hastalar dikkatle takip edilmelidir.

- Hipotansiyonu olan hastalar,
- Kan basıncında belirgin bir düşüş yaşama riski olan hastalar,
- Hastalarda latent diyabet belirgin hale gelebilir ya da diyabetik hastaların insülin gereksinimleri artabilir,
- Gut hastalığı olan hastalar,
- Karaciğer sirozu ile birlikte renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Hipoproteinemisi (örn; nefrotik sendrom ile ilişkili) olan hastalar (furosemidin etkisi azalabilir ve ototoksitesi artabilir). Dikkatli bir şekilde doz titrasyonu yapılması gerekir.

Serum potasyum düzeyi yüksek olan hastalara SEMİTONE uygulanmamalıdır. SEMİTONE ile triamteren, amilorid, potasyum takviyeleri ve non-steroid antiinflatuar ilaçların eş zamanlı kullanımı hiperkalemiye neden olabileceğinden, önerilmemektedir.

Elektrolit eksikliğine eğilimli hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. Tedavi sırasında düzenli olarak serum sodyum, potasyum, kreatinin ve glukoz değerlerinin takip edilmesi önerilmektedir. Özellikle de elektrolit dengesizliği gelişme riski yüksek olan ya da belirgin sıvı kaybı olan hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir. Hastalarda hipovolemi ya da dehidratasyon gibi önemli bir elektrolit ve asit-baz dengesizliği varsa tedavi edilmelidir. Bu durum SEMİTONE tedavisinin geçici bir süreliğine sonlandırılmasını gerektirebilir.

Renal fonksiyon bozukluğu ve kreatinin klerensi 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>-den düşük olan hastalarda ve serum potasyum seviyelerini artmasına neden olan bazı ilaçlarla birlikte SEMİTONE kullanan hastalarda serum potasyum seviyelerinin sık sık kontrol edilmesi gerekmektedir.

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri olan bazı hastalarda, spironolakton tedavisi sırasında tümörün ilerlemesi gözlenmiştir. Spironolakton, androjen reseptörüne bağlanır ve

prostata özgü antijen (PSA) deęerini artırabilir.

Radyokontrast nefropati için yüksek risk taşıyan hastalarda radyokontrast nefropatiye karşı önleyici bir tedbir olarak, furosemidin diürez için kullanılması önerilmemektedir.

Risperidon ile eş zamanlı kullanım

Demansı olan yaşlı hastalarda yapılan plasebo kontrollü risperidon çalışmalarında, sadece risperidon ile tedavi edilen hastalar (%3.1; ortalama yaş 84, yaş aralığı 70-96) sadece furosemid ile tedavi edilen hastalar (%4.1; ortalama yaş 80, yaş aralığı 67-90) ile karşılaştırıldığında, furosemid ve risperidon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (%7.3; ortalama yaş 89, yaş aralığı 75-97) mortalite insidansı daha yüksek bulunmuştur. Diğer diüretikler (özellikle düşük dozlardaki tiyazid diüretikleri) ile birlikte risperidon kullanımı benzer bulgular ile ilişkili değildir.

Bu bulguyu açıklayan hiç bir patofizyolojik mekanizma ve ölüme sebep olan belirli bir sebep bulunmamaktadır. Bununla birlikte, gerekli tedbirler alınmalı ve bu kombinasyonun veya diğer güçlü diüretikler ile bir arada tedavinin risk ve yararı, kullanıma karar verileceği zaman öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Risperidon ile diğer diüretiklerin birlikte kullanımı sonucu hastalardaki mortalite insidansında bir artış görülmemiştir. Tedaviye bakmaksızın, dehidratasyon mortalite için yüksek bir risk faktörüdür ve bu yüzden demansı olan yaşlı hastalarda kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

SEMİTONE, sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sistemik lupus eritematozusun alevlenmesi veya aktivasyonu olasılığı vardır.

SEMİTONE laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

SEMİTONE gün batımı sarısı içermektedir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

SEMİTONE yiyeceklerle birlikte alındığında spironolaktonun emilimi artar. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Kan basıncında belirgin bir düşüş gözleneceğinden, SEMİTONE kardiyak glikozidler, diüretikler, antihipertansif ajanlar ya da kan basıncını düşürme potansiyeli olan diğer ilaçlar ile birlikte uygulanacağı zaman doz ayarlaması yapılması gerekir. Furosemid tedavisine bir anjiyotensin II reseptör antagonisti ya da ADE inhibitörü eklendiğinde ya da dozları arttırıldığında kan basıncında belirgin düşüş ve renal fonksiyonlarda bozulma gözlenebilir. ADE inhibitörü ya da anjiyotensin II reseptör antagonisti tedavisine başlamadan ya da dozları arttırılmadan en az 3 gün önce SEMİTONE dozu azaltılmalı ya da tedavi sonlandırılmalıdır.

SEMİTONE potasyum tuzları, potasyum atılımını azaltan ilaçlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ya da ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında serum potasyum konsantrasyonu artar ve hiperkalemi gözlenebilir.

Furosemid gibi güçlü diüretikler ile eş zamanlı uygulandıklarında nefrotoksik ilaçların böbrek üzerindeki zararlı etkileri artabilir.

SEMİTONE ve sukralfat en az 2 saat arayla kullanılmalıdır, zira sukralfat furosemidin bağırsaktan emilimini ve dolayısıyla etkisini azaltır.

Diğer diüretiklerle olduğu gibi, lityum SEMİTONE ile eş zamanlı olarak kullanıldığında kardiyotoksik ve nörotoksik riski de içeren lityum toksisitesi artar. Bu nedenle, SEMİTONE tedavisi alan hastalarda lityum seviyelerinin dikkatli bir şekilde takip edilmesi ve gerekli görülürse lityum dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Risperidon: Gerekli tedbirler alınmalı ve bu kombinasyonun veya diğer etkili diüretikler ile bir arada tedavinin risk ve yararı değerlendirilerek, kullanıma karar verileceği zaman öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4; furosemid ile kombine risperidon kullanan demansı olan yaşlı hastalarda mortalite artışı ile ilgili uyanlar).

Levotiroksin: Yüksek dozda furosemid, tiroid hormonlarının taşıyıcı proteinlere bağlanmasını inhibe edebilir ve böylece serbest tiroid hormonlarında başlangıçta geçici bir artışa yol açar, ardından total tiroid hormon düzeylerinde genel bir azalma olur. Tiroid hormon seviyeleri izlenmelidir.

Bazı non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (örn; indometasin, asetilsalisilik asit) SEMİTONE'un etkisini azaltabilir ve önceden mevcut dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Salisilik toksisite SEMİTONE ile artabilir. SEMİTONE bazen bazı ilaçların etkisini azaltabilir (örn; antidiyabetikler ve presör aminler) ve bazen bazı ilaçların etkisini arttırabilir (örn; salisilatlar, teofilin ve kürar tipi kas gevşeticiler).

SEMİTONE aminoglikozidler ve diğer ototoksik ilaçların ototoksitesini arttırabilir. Bu durum geri dönüşümsüz hasara yol açabileceğinden, bu ilaçlar ancak zorlayıcı tıbbi nedenler varsa SEMİTONE ile birlikte kullanılmalıdır.

Sisplatin ve furosemidin eşzamanlı kullanılması halinde ototoksik etki riski bulunmaktadır. Ayrıca, sisplatin tedavisi sırasında zorlu diürez sağlamak amacıyla kullanıldığında, furosemidin düşük dozlarda (örn; normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 40 mg) ve pozitif sıvı dengesiyle verilmemesi halinde sisplatinin nefrotoksitesini arttırabilir.

Spironolakton, digoksin seviyelerini arttırabilir. Elektrolit bozuklukları (örn; hipokalemi, hipomagnezemi) bazı ilaçların toksisitesini arttırabilir (örn; digitalis preparatları ve QT interval uzaması sendromuna neden olabilen ilaçlar).

Fenitoin ile eşzamanlı uygulamanın ardından SEMİTONE'nun etkisi azalabilir.

Karbamazepin ya da aminoglutetimidin SEMİTONE ile eş zamanlı kullanımı hiponatremi riskini arttırabilir.

SEMİTONE ile kortikosteroidlerin eş zamanlı kullanımı sodyum tutulumuna neden olabilir.

Spironolakton ile karbenoksolonun birlikte kullanımı her iki ajanın da etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır. Bu bağlamda, yüksek miktarlarda meyan kökü karbenoksolon ile benzer şekilde etki eder. Yüksek miktarlarda kortikosteroid, karbenoksolon, meyan kökü, beta<sub>2</sub> semptomimetik ve uzun süre laksatif, reboksetin ve amfoterisin kullanımı hipokalemi gelişme riskini arttırabilir.

Probenesid, metotreksat ve furosemid gibi önemli ölçüde renal tübüler salgılanması olan diğer ilaçlar SEMİTONE'ın etkisini azaltabilir. Buna karşın, furosemid bu ilaçların renal atılımını azaltabilir. Yüksek dozda tedavi (özellikle de furosemid ve diğer ilaçlar ile birlikte) serum seviyelerinde ve furosemid ile eş zamanlı uygulanan tedaviye bağlı advers etki riskinde artışa neden olabilir.

Belli sefalosporinlerin yüksek dozları ve furosemid ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

Siklosporin ve furosemidin eş zamanlı olarak kullanımı gut artriti riskinde artış ile ilişkilidir.

Kolestiramin: Kolestiramin ile eşzamanlı olarak SEMİTONE verilen hastalarda hiperkloremik metabolik asidoz durumunda hiperkalemi oluşabilir.

Hiperkalemiye neden olduğu bilinen diğer tıbbi ürünlere ek olarak, spironolakton ile birlikte trimetoprim / sülfametoksazol birlikte kullanımı klinik olarak ilgili hiperkalazi ile sonuçlanabilir. Buna ek olarak hiperkalemiye neden olduğu bilinen diğer tıbbi ürünlere ek olarak, spironolakton ile birlikte trimetoprim / sulfametoksazol (ko-trimoksazol) kullanımı klinik olarak hiperkalemi ile sonuçlanabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SEMİTONE'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, uygun doğum kontrol yöntemi kullanması önerilmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar genel olarak furosemidin gebelikte zararlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. İnsanlarda gebeliğin üçüncü trimesterinde furosemidin güvenli olduğuna dair klinik kanıtlar bulunmaktadır, bununla birlikte furosemid plasenta bariyerini geçer.

Spironolakton ya da metabolitleri plasenta bariyerini geçebilir. Erkek sıçan fetüslerinde spironolaktonla birlikte genital feminizasyon gözlemlenmiştir. Yenidoğan erkek bebeklerinde dış genital yapıda belirsizlik oluşma riski olan kişilerde, anti-androjenik etkiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Zorunlu tıbbi nedenler olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır (Bkz.Bölüm 4.3). Gebelik sırasında SEMİTONE kullanılırsa fetüs gelişiminin takip edilmesi gerekmektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

Furosemid anne sütüne geçer ve laktasyonu inhibe edebilir. Spironolaktonun metaboliti kanrenon anne sütünde gözlenir. Bu nedenle, SEMİTONE laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

## **Üreme yeteneđi / fertilite**

Üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkiler için bakınız bölüm 5.3.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Azalan zihin açıklığı tehlikeli araç veya makine kullanma yeteneğini bozabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında gözlenir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler, MedDRA sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

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  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler için sıklıklar bilinmemektedir (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Furosemid genellikle iyi tolere edilmiştir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek:

Kemik iliđi depresyonu, trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi, eozinofili.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek:

Anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar (örn; şok ile birlikte), sistemik lupus eritematosusun alevlenmesi veya aktivasyonu.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor:

Diğer diüretikler gibi, uzun süreli tedavi sonrasında diürez nedeniyle elektrolit ve su dengesi bozulabilir.

Furosemid, sodyum ve klorür ve dolayısıyla suyun atılımının artmasına yol açar. Ek olarak diğer elektrolitlerin de (özellikle kalsiyum ve magnezyum) atılımını artırır. İki aktif madde potasyum atılımı üzerine karşıt etki göstermektedir. Serum potasyum konsantrasyonu özellikle tedavinin başlangıcında azalabilir (furosemidin etkisi daha erken başladığı için), buna rağmen özellikle tedaviye devam edilmesi durumunda potasyum konsantrasyonu



özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda artabilir (spironolaktonun etkisinin başlangıcı daha geç olduğu için).

Semptomatik elektrolit bozuklukları ve metabolik alkaloz, giderek artan elektrolit eksikliği şeklinde veya örneğin daha yüksek furosemid dozlarının normal renal fonksiyonlu hastalara uygulandığı durumda akut ciddi elektrolit kaybı şeklinde gelişebilir. Elektrolit bozukluklarının uyarıcı belirtileri arasında susamada artış, baş ağrısı, hipotansiyon, konfüzyon, kas krampları, tetani, kas zayıflığı, kardiyak ritim bozuklukları ve gastrointestinal semptomlar yer alır. Düzensiz nabız, yorgunluk veya kas zayıflığı (örneğin bacaklarda) durumunda hiperkalemi olasılığına karşı özel bir önem gösterilmelidir. Önceden var olan metabolik alkaloz (örneğin karaciğerin dekompanse sirozunda) furosemid uygulamasıyla tekrar ortaya çıkabilir. Furosemidin yanlış kullanımı durumunda veya uzun dönemli kullanımında Pseudo-Bartter sendromu meydana gelebilir.

Elektrolit denge bozuklukları düzeltilmelidir.

Diüretik etki özellikle yaşlı hastalarda dehidratasyon ve hipovolemiye neden olur veya yol açar. Bunu önlemek için, istenmeyen sıvı kaybını (ishal, kusma veya yoğun şekilde terleme nedeniyle) gidermek önemlidir. Şiddetli sıvı azalması tromboz gelişme eğilimi ile birlikte hemokonsantrasyona neden olabilir.

Furosemid tedavisi sırasında serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri artabilir. Bu durum, uzun süreli tedavi sırasında genellikle altı ay içinde normale dönecektir.

Glukoz toleransı furosemid ile azalabilir. Diabetes mellitusu olan hastalarda, metabolik kontrolünün bozulmasına yol açabilir; latent diabetes mellitus belirgin hale gelebilir.

Diğer diüretikler gibi, furosemid ile tedavi kan kreatinin ve üre seviyelerinde geçici artışa yol açabilir. Serum ürik asit düzeyleri artabilir ve gut atakları meydana gelebilir.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek:

Parestezi hepatosellüler yetmezliği olan hastalarda hepatik ensefalopati (Bkz. Bölüm 4.3) baş dönmesi, bayılma ve bilinç kaybı (septomatik hipotansiyonun neden olduğu), baş ağrısı.

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek:

İşitme bozuklukları ve kulak çınlaması.

Oral veya IV furosemid uygulaması sonrasında bazen geri dönüşümsüz sağırılık vakaları bildirilmiştir.

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor:

Furosemid kan basıncında azalmaya neden olabilir, böyle bir durumda konsantrasyon ve reaksiyon bozukluğu, bayılma hissi, kafada basınç hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, halsizlik, görme bozukluğu, ağız kuruluğu, ortostatik intolerans gibi belirti ve semptomlar meydana gelebilir.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek:

Spironolakton, seyrek olarak ses değişimlerine neden olabilir (örn; kadınlarda sesin kısılması veya erkeklerde sesin kalınlaşması). Bazı hastalarda bu ses değişiklikleri SEMİTONE kullanımı sonlandırıldıktan sonra bile devam eder.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek:

Mide bulantısı, halsizlik veya gastrik bozukluklar (kusma veya diyare) gibi minör yan etkiler meydana gelebilir fakat genellikle tedavinin bırakılmasını gerektirecek kadar ciddi değildir.

Spironolaktonun gastrointestinal intoleransı indüklediği bildirilmiştir. Seyrek olarak mide ülserleri (bazen kanamalı) bildirilmiştir. Spironolakton ayrıca sersemlik, baş ağrısı, ataksi ve mental konfüzyona neden olabilir.

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor:

İzole durumlarda, intrahepatik kolestaz, karaciğer transaminazlarında artma ya da akut pankreatit meydana gelebilir.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor:

Deri döküntüleri, fotosensitivite, vaskülit, ateş veya interstisyel nefrit gibi alerjik reaksiyonlar, kaşıntı, ürtiker, diğer döküntüleri veya büllöz lezyonlar, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekzfoliyatif dermatit, purpura, AGEP (akut jeneralize ekzantematöz püstülozis) ve DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç döküntüleri).

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Serum kalsiyum düzeyleri azalabilir; çok nadir vakalarda tetani gözlenmiştir. Prematüre bebeklerde nefrokalsinoz/nefrolitiazis bildirilmiştir.

İdrar üretiminin artması idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda şikayetlere neden olabilir veya şikayetleri arttırabilir. Bu nedenle, mesane boşalma bozuklukları, prostat hiperplazisi veya üretra daralması olan hastalarda muhtemel ikincil komplikasyonlar ile birlikte akut idrar retansiyonu meydana gelebilir.

### **Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları**

Spironolakton cinsiyet hormonlarına kimyasal olarak benzerliğinden dolayı meme başlarını dokunmaya daha hassas yapabilir. Her iki cinsiyette de doza bağlı olarak mastodini ve geri dönüşlü jinekomasti meydana gelebilir. Seyrek olarak makülopapüler veya eritematöz kütanöz erüpsiyonlar bildirilmiştir. Bunların yanında hafif androjenik manifestasyonlar bulunur, örneğin hirsutizm ve menstrüal düzensizlikler. Erkeklerde bazen cinsel güç bozulabilir.

Kastrasyon dirençli prostat kanserinin ilerlemesi olabilir

Furosemid yaşamın ilk haftaları sırasında prematüre bebeklere uygulanırsa, duktus arteriozusun devam etme riskini arttırır.

### **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](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Akut veya kronik doz aşımının klinik belirtileri başlıca elektrolit ve sıvı kaybının derecesine ve sonuçlarına bağlıdır. Aşırı diürez nedeniyle hipovolemi, dehidratasyon, hemokonsantrasyon ve kardiyak aritmiler meydana gelebilir. Bu bozuklukların semptomları arasında ciddi hipotansiyon (şoka doğru ilerleyen), akut renal yetmezlik, tromboz, deliryum durumları, flasid paraliz, apati ve konfüzyon yer alır.

Bu yüzden tedavide, sıvı replasmanı ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi amaçlanır. Bu ciddi komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle birlikte vücutta diğer etkiler de (örneğin

hiperkalemi) oluşur. Bu düzeltici etki, genel ve spesifik yoğun medikal takip ve terapötik önlemler gerektirebilir (örn; potasyum eliminasyonunu desteklemek için).

Furosemidin spesifik antidotu bilinmemektedir. İlacın ağız yoluyla alımından hemen sonra yapılan işlemler etken maddenin sistemik absorpsiyonunu sınırlamak için yapılır. Bu önlemler gastrik lavaj ile veya absorpsiyonu azaltıcı maddeler (örn; aktif kömür) ile gerçekleştirilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Furosemid ve potasyum tutucu diüretikler

ATC kodu: C03EB01

İlacın diüretik ve hipotansif etkisi furosemid ve spironolakton kombinasyonuna bağlanır.

Spironolakton potasyum tutucu diüretiktir. Sürekli aldosteron (adrenal korteksin mineralokortikosteroid hormonu) etkisinin spesifik antagonistidir. Spironolakton aldosterona bağlanarak su atılımını artırır, idrarla sodyum iyonları, klor atılımını artırır. İdrar asiditesinin yanısıra potasyum ve üre iyonlarını azaltır.

Furosemid güçlü kıvrım diüretiklerinden biridir. Proksimal ve distal kıvrımlı tübüllerin yanısıra Henle kıvrımının çıkan kolunda sodyum, potasyum, klorür ve magnezyum iyonlarının aktif reabsorpsiyonunu bloke eder. Furosemid suyun atılımını artırır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

Spironolakton ve furosemid oral yolla uygulandığında gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur ve yeteri kadar yüksek biyoyararlanım ile karakterizedir.

Spironolakton karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir. Farmakolojik olarak aktif ana aktif metabolitler 7- $\alpha$ -tiospironolakton, 7- $\alpha$ -tiometilspironolakton ve kanrenondur (yaklaşık %50). Maksimum kanrenon konsantrasyonuna alımdan 2-4 saat sonra ulaşılır. Yarı ömrü yaklaşık 12.5 saattir.

Furosemid organizmada glukuronid oluşturacak şekilde metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Çeşitli kemirgen türleri ve köpeklerde oral ve intravenöz furosemid uygulamasıyla yapılan araştırmalar düşük oranda akut toksisite ortaya koymuştur. Furosemidin LD50'si fare ve sıçanlarda 1050–4600 mg/kg vücut ağırlığı arasında ve kobaylarda 243 mg/kg vücut ağırlığıdır. Köpeklerde, oral LD50 yaklaşık 2000 mg/kg vücut ağırlığıdır ve i.v. LD50 400 mg/kg vücut ağırlığından fazladır.

#### Kronik toksisite

Sıçan ve köpeklerde 6 ve 12 aylık uygulamadan sonra, en yüksek dozaj gruplarında (insanlardaki terapötik dozun 10-20 katı) renal değişiklikler (fokal fibroz, kalsifikasyon dahil) görülmüştür.

#### Ototoksisite

Furosemid, iç kulağın stria vaskülarisinde transport süreçlerini engelleyebilir ve muhtemelen (genellikle geri dönüşlü olan) işitme bozukluğuna yol açar.

#### Karsinojenite

Furosemid dişi fare ve sıçanlara yaklaşık 2 yıl süreyle diyetleri içinde günde yaklaşık 200 mg/kg vücut ağırlığı (14.000 ppm) miktarında uygulanmıştır. Farelerde meme adenokarsinomu insidansında bir artış gözlenmiş, ancak sıçanlarda gözlenmemiştir. Bu doz insanlarda uygulanan terapötik dozdan dikkate değer ölçüde daha yüksektir. Bunun yanı sıra, bu tümörler kontrol hayvanlarının %2 ila %8'inde gözlenen spontan olarak oluşan tümörlerle morfolojik olarak tamamen aynıdır.

Dolayısıyla, bu tümör insidansının insanların tedavisinde geçerli olması olası görülmemektedir. Nitekim furosemid kullanımını takiben insan meme adenokarsinomu insidansında artış olduğuna ilişkin hiçbir bulgu yoktur. Epidemiyolojik araştırmalara dayanarak, insanlarda furosemid için bir karsinojeniklik sınıflandırması mümkün değildir. Bir karsinojeniklik araştırmasında, sıçanlara günde 15 ve 30 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında furosemid uygulanmıştır. 15 mg/kg doz kategorisindeki erkek sıçanlar (ancak 30 mg/kg doz kategorisindekiler değil) nadir tümörlerde marjinal bir artış göstermiştir. Bu bulguların tesadüfi olduğu kabul edilmektedir.

Sıçanlarda nitrosamin ile oluşturulan mesane karsinojenezi, furosemidin hızlandırıcı bir faktör olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt sağlamamıştır.

## Mutajenite

Bakteri ve memeli hücrelerindeki *in vitro* testlerde, hem pozitif hem negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, gen ve kromozom mutasyonları indüksiyonu yalnızca furosemidin sitotoksik konsantrasyonlara ulaştığı durumlarda gözlenmiştir.

## Üreme toksikolojisi

Furosemid, oral yoldan günde 90 mg/kg vücut ağırlığı dozlarda erkek ve dişi sıçanların ve günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarda dişi farelerin fertilitelerini bozmamıştır.

Fare, sıçan, kedi, tavşan ve köpek gibi çeşitli memeli türlerinde furosemid ile tedavi sonrasında anlamlı embriyotoksik veya teratojenik etkiler saptanmamıştır. Gebeliğin 7-11 ve 14-18. günlerinde 75 mg/kg vücut ağırlığı furosemid ile tedavi edilen sıçan neslinde böbrek matürasyonunda gecikme-diferansiye glomerül sayısında azalma-tarif edilmiştir.

Furosemid plasental bariyeri geçer ve göbek kordonu kanında maternal serum konsantrasyonlarının %100'üne ulaşır. Bugüne değin, insanlarda furosemid etkilenimiyle bağlantılı olabilecek hiçbir malformasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, embriyo/fetüs üzerinde olası zararlı etkilerin kesin olarak değerlendirilmesine olanak verecek yeterli deneyim elde edilmemiştir. Fetüste idrar üretimi uterusu stimüle edilebilir. Prematüre bebeklerin furosemid ile tedavisini takiben ürolityazis ve nefrokalsinoz gözlenmiştir.

Meme sütüyle alınan furosemidin bebek üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Sıçanlarda, uzun süre yüksek dozlarda uygulandığında spironolaktonun tümöre neden olduğu görülmüştür. Bu bulguların klinikteki kullanımına ilişkin önemi kesin değildir. Bununla birlikte spironolaktonun gençlerde uzun süreli kullanımı yarar risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır. Spironolakton veya metabolitleri plasental bariyeri geçebilir. Erkek sıçan fetüslerinde spironolaktonla birlikte feminizasyon gözlemlenmiştir. SEMİTONE'nun gebelikte kullanımı anne ve fetüs açısından yarar risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat(inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz tip 101

Mikrokristalin selüloz tip 102

Povidon K 25

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum laurilsülfat

Magnezyum stearat

Opadry 03F180011 White

- Polivinil alkol

- Makrogol/Peg

- Talk

- Gün batımı sarısı (E110)

- Titanyum dioksit (E171)

- Sarı demir oksit (E172)

- Mavi indigo karmin alüminyum lak (E132)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

## **6.3. Raf ömrü**

48 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Alu-PVC folyo blister.

Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 10, 20 ya da 30 film tablet içeren ambalajda kutulanır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların 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**

2017/31

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**