

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

RETHIZID®
РЕТИЗИД®



1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
RETHIZID® 0,15mg/10mg tablets
РЕТИЗИД®® 0,15mg/10mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества в една таблетка:

Резерпин /Reserpine /	0.15 mg
Хидрохлоротиазид /Hydrochlorothiazide/	10 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на артериална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание! Приема се перорално с достатъчно количество течност, след хранене.

Дозата се определя индивидуално при всеки пациент.

Възрастни - 1/2 - 1 таблетка, 1 - 3 пъти дневно, като след понижаване на кръвното налягане дозата се намалява до минималната ефективна.

Поддържаща доза - 1/2 - 1 таблетка, 1 - 2 пъти дневно.

Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от лекарствените или помощните вещества на продукта или към други сулфонамиди;
- Депресия;
- Язвена болест на стомаха и дванадесетопръстника и улцерозен колит;
- Електрошокова терапия;
- Епилепсия;
- Паркинсонова болест;
- Феохромоцитом;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Анурия;
- Тежки електролитни нарушения (хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия).

4.4. **Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**
Тиазидните диуретици, в това число и хидрохлоротиазид, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-



60 ml/min) и чернодробна недостатъчност, поради опасност от развитие на диселектролитемия, азотемия и хепатална кома.

При по-продължително лечение с хидрохлоротиазид трябва редовно да се проследява серумната електролитна концентрация, особено серумния калий; липидния профил; кръвната захар; остатъчния азот и пикочната киселина.

Той може да потенцира клинична проява на латентен диабет и подагра. При лечение на диабетно болни е необходим стриктен контрол на кръвната захар, поради възможността за нейното покачване.

Възможно е екзацербирание на системен лупус еритематодес.

Поради потенциалната възможност резерпин да провокира появата или да влоши състоянието на налична ментална депресия (особено при пациенти в напреднала възраст), терапията с Rethizid® трябва да се преустанови при първите признаци на депресия.

При пациентите с продължително гадене, повръщане и/или диария състоянието трябва да се консултира от лекар, поради опасност от дехидратация или ортостатична хипогония.

Поради съдържанието на резерпин, продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бронхиална астма, сърдечна аритмия, брадикардия (под 50 уд/мин), жлъчно каменна болест. Резерпин може да предизвика изразена хипотония, в това число и ортостатична хипотония при някои пациенти. При хипертоници на терапия с резерпин, може да настъпи сигнификантна хипотония и брадикардия по време на анестезия при хирургични операции, което налага прекратяване на терапията с резерпин, две седмици преди оперативното лечение.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Поради съдържанието на резерпин, Rethizid® не трябва да се комбинира с МАО-инхибитори и леводопа. При приложението му с прениламин, винкамин, лидофлазин съществува риск от поява на ритъмни нарушения от тип torsades de pointes.

Rethizid® и другите антихипертензивни лекарствени продукти взаимно потенцират ефекта си, а приложен съвместно с АСЕ-инхибитори, може рязко да понижи кръвното налягане и да доведе до влошаване на бъбречната функция.

При съвместно лечение с Rethizid® и сърдечни гликозиди съществува риск от брадикардия и електролитни нарушения (хипокалиемия и хипомагнезиемия).

При едновременното приложение на Rethizid® с депресанти на ЦНС, алкохол или наркотици, може да се потенцира появата на ортостатична хипотония.

Rethizid® засилва кардиодепресивния ефект на хинидина върху сърдечната дейност и удължава времето му на елиминиране от организма.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) намаляват антихипертензивния ефект на Rethizid®.

Ефекта на оралните антидиабетни и антиподагрозните средства, на адреналин и норадреналин се намалява при съвместно лечение с Rethizid®.

Едновременното приложение на Rethizid® с лаксативни лекарства и глюкокортикоиди води до загуба на калий.

Не бива да се назначава заедно с литиеви соли, тъй като намалява бъбречния клирънс на лития и засилва нежеланите му ефекти върху сърцето, бъбреците и нервната система.

Rethizid® потенцира и удължава действието на курареподобните мускулни релаксанти.



Продуктът засилва токсичното действие на цитостатиците върху костния мозък. Холестирамин и колестипол намаляват резорбцията на Rethizid®.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Установено е, че резерпин преминава плацентарната бариера, като има съобщения за поява на редица нежелани реакции (назална конгестия, летаргия, потискане рефлекс на Моро и брадикардия) при новородени. Тиазидните диуретици преминават плацентарната бариера и могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия и други токсични ефекти върху плода и новороденото, като фетална и неонатална жълтеница и тромбоцитопения. Поради това Rethizid® не се прилага по време на бременност.

Кърмене:

Хидрохлоротиазид и резерпин се екскретират в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от увреждане на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията с Rethizid®.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с Rethizid® или при промяна на дозата при отделни пациенти може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции при лечение с Rethizid® са дозозависими. В по-голямата си част те са леки, преходни и преминават след намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

Могат да бъдат наблюдавани следните нежеланите лекарствени реакции:

Гастроинтестинална система: сухота в устата, липса на апетит, стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, коремна болка, засилен мотилитет, диария или констипация, хиперацидитет, стомашно-чревни улцерации, интрахепатална холестатична жълтеница, панкреатит.

Нервна система: замаяване, световъртеж, отпадналост, умора, сънливост, депресия, парестезии, главоболие, мускулни спазми и крампи, седация, екстрапирамидни симптоми (при високи дози), неврити, полиневропатии, нарушения в обонянието и вкуса.

Сърдечно-съдова система: ортостатична хипотония (която може да се потенцира от алкохол, барбитурати и наркотици), брадикардия, ритъмни нарушения, влошаване на сърдечна недостатъчност.

Дихателна система: назална конгестия, усилване на бронхиалната секреция, диспнея, влошаване на съществуваща астма.

Кожни и алергични реакции: обриви, уртикария, пруритус, пурпура, фотосензибилизация, васкулит, еритема мултиформе. В изолирани случаи - алергичен пневмонит, анафилактични реакции, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell (токсична некротична епидермолиза).

Хематологични промени: тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза и еозинофилия, апластична анемия.



Генитоуринарна система: често уриниране, полиурия, никтурия, гинекомастия при мъжете, нарушения в менструалния цикъл при жените, намалено либидо, единични случаи на интерстициален нефрит.

Електролитни и метаболитни промени: хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, метаболитна ацидоза, дислипидемия (повишаване на холестерола и триглицеридите, особено на LDL холестерола).

4.9. Предозиране

Симптоми на предозиране:

Клиничните признаци на предозиране на резерпин са силно изразена сънливост или замаяност, хипотермия, еритем, миоза, назална конгестия, рязко спадане на кръвното налягане, брадикардия, стенокардни болки, бавно и повърхностно дишане, бронхоспазъм, повръщане и диария, тонично-клонични гърчове, кома.

Предозирането на хидрохлоротиазид се проявява с полиурия, гадене, повръщане, слабост, умора, обърканост, висока температура, зачервяване на лицето, повишена нервно-мускулна възбудимост, смущения в сърдечния ритъм, спадане на кръвното налягане, гърчове до кома. Тези прояви са обусловени от хипокалиемията, електролитния дисбаланс, дехидратацията и промените в алкално-киселинното равновесие.

Терапевтични мерки:

Мерки в случай на предозиране: незабавно евакуиране на стомашното съдържимо, стомашна промивка, прилагане на активен въглен за намаляване на резорбцията. Постоянен контрол и коригиране на хемодинамичните и респираторни показатели. При хипотония – обемозаместителна терапия, приложение на вазопресорни медикаменти. Мониториране на водно-електролитния и метаболитния баланс и тяхното коригиране.

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: C02LA01

Rethizid® е комбиниран антихипертензивен продукт, съдържащ антиадренергичния продукт с централно действие резерпин и диуретика хидрохлоротиазид.

Резерпин е алкалоид, изолиран от корените на многогодишното растение *Rauwolfia serpentina*. Основните терапевтични ефекти на резерпина са антихипертензивен и антипсихотичен. Той преминава през пресинаптичната мембрана на адренергичните синапси и навлиза в медиаторните гранули, където блокира както активния транспорт на норадренапина, така и свързващата способност на гранулите. Това води до изчерпване на норадреналиновите депа в ЦНС и в периферните нерви, намаление на симпатиковия тонус, и така до понижаване на артериалното кръвно налягане. Резерпинът намалява още и периферното съдово съпротивление, ударния обем, а в някои случаи и бъбречния кръвоток. Антихипертензивният ефект се проявява бавно, в продължение на 7-14 дни след перорално приложение. Резерпинът повлиява депата и на други биогенни моноамини в ЦНС – допамин, хистамин, серотонин. Изчерпването на медиатора допамин в централните допаминергични неврони е причината за паркинсоноподобната симптоматика при продължителното прилагане на резерпин във високи дози. Резерпин активира парасимпатиковия дял на вегетативната нервно система и чрез директно стимулиране на вагусните ядра в



продълговатия мозък. Активирането на парасимпатикуса води до забавяне на сърдечния ритъм, свиване на зениците, усилвани на стомашно-чревната перисталтика и секреция.

Хидрохлоротиазид действа върху началната част на дисталния тубул, като потиска натриевата реабсорбция. Първоначално се достига до повишено отделяне на електролити, а в последствие до засилено отделяне на урина чрез осмотично отделяне на вода. Основният му ефект се постига чрез повишено отделяне на натрий, хлор и вода, което предизвиква засилено отделяне на калий и при дълготрайно приложение, понижено отделяне на калций. Намалява се отделянето на урея, нараства отделянето на магнезий. При високи дози, в резултат на потискане на карбоанхидразата, може да се засили отделянето на бикарбонати.

Антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазида се обяснява с намаляване обема на циркулиращата кръв, намаленото натриево съдържание, промяната на бъбречното съдово съпротивление и понижаване чувствителността на съдовите стени към вазопресорните стимули (норадреналин, ангиотензин II).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резерпин се резорбира бързо, но непълно (40%) след перорален прием. Максимална плазмена концентрация се достига на 1-3 час. Не се свързва с плазмените протеини. Има плазмен полуживот през алфа-фазата 4-5 часа и през бета-фазата 271 часа. Метаболизира се почти изцяло в черния дроб, като под 1% се излъчва чрез урината неметаболизиран. Около 30-60% от орално приетата доза се екскретират във фекалиите. Отделя се и в майчиното мляко. Кумулира, поради което действието му продължава от няколко дни до 3 седмици след прекратяване на приема. Времето на максимален антихипертензивен ефект е 3 до 6 седмици след многократен прием и около 24 часа след единична доза.

След перорален прием хидрохлоротиазид се резорбира бързо в гастро-интестиналния тракт - в около 80%. Неговата бионаличност е около 70%. Свързва се в около 2/3 с плазмените протеини. До определено ниво, терапевтичното му действие е дозо зависимо, след което кривата доза/ефект става полегата, така че след по-нататъшно покачване на дозата не се постига съществено увеличение на лекарственото действие. Диуретичният ефект настъпва след около 1-2 часа, достига своя максимум след 4 часа и продължава в резултат на реабсорбцията от бъбречните тубули, в зависимост от дозата 10-12 часа.

Антихипертензивното действие е още по-продължително и може да продължи до 24 часа. Времето на елиминационен полуживот е 6-8 часа. Тиазидите не се метаболизират в черния дроб. Хидрохлоротиазид се излъчва напълно през бъбреците, непроменен чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. При пациенти с бъбречна недостатъчност намалява неговия бъбречен клирънс.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност и ефект върху репродуктивността

Резерпин

Изследвания върху мишки и плъхове след приложение на резерпин в дози, надвишаващи 100-300 пъти обичайните терапевтични при хора, показват повишена честота на фиброаденом на млечната жлеза при женските индивиди и малигнени тумори на семенните торбички на мъжките. Установено е, че резерпин има тератогенен ефект при мишки, прилаган ларентерално в доза 2 mg/kg p.o.

Хидрохлоротиазид



Експериментални опити с женски мишки третирани с хидрохлоротиазид в продължение на две години в доза 600 mg/kg т.т. и с мъжки и женски плъхове в доза 100 mg/kg т.т. не показват данни за канцерогенност. Женските мишки, обаче развиват хепатоканцерогенност.

В повечето експериментални постановки за генотоксичност/ Ames тест, CHO тест в хамстери и др./, хидрохлоротиазид не е показал генотоксичност. Положителни резултати, обаче са получени при *in vitro* изследвания по теста CHO Sister Chromated Exchange /кластогенност/ и Mouse Lymphoma Cell /мутагенност/ с използване на хидрохлоротиазид в концентрации 43 и 1300 µg/mL и по теста *Aspergillus nidulans*.

Хидрохлоротиазид не повлиява фертилитета на мишки и плъхове и в двата пола, в дози респективно до 100 mg/kg/дневно (при мишки) и 4 mg/kg/дневно (при плъхове), преди оплождането и по време на гестационния период.

Проучвания при бременни мишки и плъхове третирани с хидрохлоротиазид в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3000 и 1000 mg/kg/дневно не показват увреждане на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, царевично нишесте, талк, магнезиев стеарат.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

По 30 таблетки в блистер от PVC/AL фолио

Един блистер (30 таблетки) в картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

Рег. № 20020314

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Протокол на КЛС № 296/05.07.1968 г.



10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
Ноември, 2008

