

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYPERIUM 1 mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rilmenidin (INN) dihidrojen fosfat: 1.544 mg
Rilmenidin baz miktarına eşdeğer olarak: 1.000 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 47 mg
Sodyum nişasta glikolat: 4.5 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz tablet.

Beyaz, bikonveks, iki yüzü de "H" baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz sabah alınmak üzere günde 1 tablet'dir.

Bir ay zarfında yeterli yanıt alınamazsa, günlük doz bir sabah, bir akşam alınmak üzere (yemeklerin başında) 2 mg'a çıkarılabilir.

Uygulama Şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

İyi bir biyolojik ve klinik uygunluk sonucunda HYPERIUM yaşlı hastalarda ve diyabetik hipertansif hastalarda kullanılabilir ve doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği

Kreatinin klirensi 15 ml/dak'nın altına düşmedikçe böbrek yetmezliği olan hastalarda da doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tedaviye sürekli olarak devam edilebilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki vakalarda bu ilaç **KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR**:

- Tablet içeriğindeki etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık;
- Şiddetli depresyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 15 ml/dak)
- Sultoprid ile kombine olarak

Bu ilacın GENEL OLARAK KULLANILMAMASI gereken vakalar:

- Alkol ile birlikte
- Kalp yetmezliğinde kullanılan beta-blokerler ile birlikte (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) (bkz: 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

Tedavi ani olarak kesilmemeli, doz tedricen azaltılmalıdır.

ÖNLEMLER

Yakın geçmişinde inme veya miyokard infarktüsü hikayesi olan hastalarda HYPERIUM tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.

Kreatinin klirensinin 15 ml/dak'ın üzerinde olduğu böbrek yetmezliği olgularında, doz ayarlaması gerekmez.

Yardımcı maddeler:

Bu ilaç, 47 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemleri, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı almamalıdır.

Bu ilaç her tablette 4.5 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Elde yeterli çalışma ve veri olmadığından çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Kontrendike kombinasyonlar:

Sultoprid: Ventriküler aritmi riskini artırır. Özellikle torsades de pointes.

- Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

Alkol: Alkol bu maddelerin sedatif etkilerini artırır. Dikkat bozukluğu araç ve makine kullanmayı tehlikeli kılabilir. Alkollü içecekler ve alkol içeren ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kalp yetmezliğinde kullanılan beta-blokerler (bisoprolol, carvedilol, etoprolol): Sempatik tonusun santral olarak baskılanması ve santral etkili antihipertansif ajanların vazodilatör etkisi beta bloker ve vazodilatörlerle tedavi gören kalp yetmezliği olan hastalarda tehlikeli olabilir.

Dikkatli kullanılması gereken kombinasyonlar:

Baklofen: Artan antihipertansif etki nedeniyle kan basıncı kontrol edilmeli ve gerekirse antihipertansif ajanın doz ayarlaması yapılmalıdır.

Beta-blokerler: Santral etkili antihipertansif ilaçlarla tedavide ilacın aniden kesilmesi kan basıncında artışa neden olabilir. Santral etkili antihipertansif kullanılıyorsa ilacı ani bir şekilde kesmekten kaçınınız. Klinik izlem gerekebilir.

Torsades de pointes neden olan ilaçlar (sultoprid haricinde):

- Sınıf Ia antiaritmik ajanlar (kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmik ajanlar (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol).
- Bazı nöroleptikler: fenotiyazinler (klorpromazin, levomepromazin, tiyoridazin), benzamidler (amisulprid, sulpirid, tiyaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), diğer nöroleptikler (pimozid).
- Diğer ilaçlar: Bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin, spiramisin IV, vinsamin IV.

Ventriküler aritmi riskini artırır. Özellikle torsades de pointes.
Klinik ve elektrokardiyografik gözlem gerekmektedir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

Alfa-blokerler: Güçlü hipotansif etkiye neden olurlar. Ortostatik hipotansiyon riskinin artmasına yol açabilirler.

Amifostin: Antihipertansif etkinin artması görülebilir.

Kortikosteroidler: Tetrakosaktid (sistemik yol) (Addison hastalığında replasman terapi olarak kullanılan hidrokortizon) Antihipertansif etkisinin artması. (kortikosteroid aracılığı ile su/sodyum tutması)

Nöroleptikler, imipramin antidepresanlar: Antihipertansif etkisinin artması ve ortostatik hipotansiyon riskinin artması, (kümülatif etki).

Diğer SSS depresanları: morfin türevleri: (analjezikler, antitüssif ajanlar ve replasman tedavileri), benzodiyazepinler, anksiyolitikler, hipnotikler, nöroleptikler, sedatif H1 histamin antagonistleri, sedatif antidepresanlar (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), diğer santral etkili antihipertansif ajanlar, talidomid, pizotifen, indoramin. Santral depresyonun artması. Dikkat bozukluğu araç ve makine kullanmayı tehlikeli kılabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında fetus üzerinde rilmenidine bağlı olarak herhangi bir bozukluk veya olumsuz etki görülmemiştir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli klinik çalışma ve bilgi bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları her zaman insan üzerindeki etkilerini yansıtmadığından gebelik döneminde bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Rilmenidin anne sütüne geçmektedir. Emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilitite

Fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarda fertilitite üzerinde rilmenidine bağlı olarak herhangi bir bozukluk veya olumsuz etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar HYPERIUM'un terapötik dozda (1 mg'lık günlük bir veya iki doz) herhangi bir şekilde uyanıklık haline etki etmediğini göstermektedir. Bu dozlar aşıldığı takdirde veya HYPERIUM, uyanıklığı bozacak etkide olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman araç ve makina kullanıcılar uyku hali olasılığı nedeniyle uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrollü çalışmalar sırasında verilen doz olan günde 1 mg ile plasebo ile gözlenen yan etki insidansı mukayese edilebilir durumdadır.

Günde 2 mg HYPERIUM dozu ile kontrollü komparatif çalışmalar klonidin (0.15-0.30 mg/gün), veya alfa metil dopa (500-1000 mg/gün) ile kıyaslandığında HYPERIUM'un yan etkilerinin bariz şekilde daha az olduğu görülmüştür.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler şu frekansa göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, depresyon, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku hali.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ekstremitelerin soğuk olması, ödem.

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, sıcak basması.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastralji, ağız kuruluğu, diyare, konstipasyon.

Yaygın olmayan: Bulantı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Pruritis, deri döküntüleri.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kaslarda kramp.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Cinsel disfonksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, eforda yorgunluk.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne dek hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiş olmakla beraber, teori olarak aşırı doz alımlarında görülecek semptomlar, hipotansiyon ve vijilans bozuklukları olacaktır. Bu durumda derhal gastrik lavajı takiben, semptomimetik ilaçlar uygulanmalıdır. HYPERIUM zayıf oranlarda dialize olur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmidazolin reseptör Agonistleri
ATC kodu: C02AC06

Etki mekanizması:

Antihipertansif özellikli bir okzazolin olan Rilmenidin 1 mg, gerek meduller gerekse periferel vazomotor yapılar üzerinde etkilidir. İmidazolin reseptörlerine, serebral alfa-2-adrenerjik reseptörlerden daha fazla afinite göstermesi dolayısıyla alfa-2 agonistlerden ayrılır.

Rilmenidin 1 mg, genetik olarak hipertansif sıçanlarda, doza bağımlı olarak antihipertansif etki gösterir. Alfa-2 agonistleri ile görülen santral nörofarmakolojik etkiler, hayvanlarda sadece antihipertansif etki dozlarının üzerindeki dozlarda görülür. Özellikle sedatif etki daha az belirgindir.

Farmakodinamik etkiler:

Rilmenidin 1 mg, normal tedavi dozlarında kardiyak fonksiyonları değiştirmemekte, tuz ve su retansiyonuna neden olmamakta, metabolik dengeyi bozmamaktadır:

- Rilmenidin alımından sonra antihipertansif etkililik 24 saat sürmekte, kalp debisi değişmeksizin toplam periferik direnç azalmaktadır. Kontraktilite ve kalp elektrofizyolojisi belirtileri etkilenmemektedir.
- Rilmenidin postüral hipotansiyona sebep olmamakta (özellikle yaşlılarda) ve egzersiz sırasında kalp hızındaki fizyolojik artış ile etkileşmemektedir.
- Rilmenidin, renal kan akımını, glomerüler filtrasyonu veya filtrasyon fraksiyonunu değiştirmemekte, böbrek fonksiyonlarını etkilememektedir.
- Rilmenidin glukoz metabolizmasını (insüline bağlı olan veya olmayan diyabet hastaları dahil) korumakta ve lipid metabolizmasını etkilememektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Antihipertansif aktivite ve nörofarmakolojik etkilerin ayrışımı insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile de doğrulanmıştır.

Rilmenidin 1 mg'ın sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerindeki hem ayakta hem yatar durumda antihipertansif etkinliği doza bağımlıdır. Plasebo ve referans ürünlerle mukayeseli olarak yapılan çift-kör çalışmalar ile tedavi dozlarında (günde tek doz 1

mg veya 2 seferde toplam 2 mg) Rilmenidin'in hafif ve orta derecede hipertansiyonda etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu etki 24 saat boyunca ve egzersiz sırasında devam etmektedir. Bu sonuçlar tolerans geliştirmeksizin, uzun dönemde teyit edilmiştir.

Plasebo kontrollü çift-kör çalışmalarda günde 1 mg doz ile Rilmenidin'in dikkat testlerini etkilemediği gösterilmiştir. Yan etki (uyku hali, ağız kuruluğu, kabızlık) insidansının plasebo ile görülenden farklı olmadığı ortaya konmuştur.

Eşdeğer antihipertansif dozda uygulanan referans alfa-2 agonistine karşı yapılan çalışmalarda da günde 2 mg dozunda Rilmenidin ile yan etki insidansı ve bu etkilerin şiddetinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Oral yoldan alındığında emilimi hızlıdır. Tek doz 1 mg Rilmenidin alımdan sonra maksimum plazma konsantrasyonu olan 3.5 ng/ml'ye, 1.5-2 saatte ulaşılır. İlacın mutlak biyoyararlanımı, hepatik ilk-geçiş etkisi olmadığından %100'e yakındır. Gıda alımı biyoyararlanımı etkilemez. Tavsiye edilen terapötik dozda emilim seviyeleri bakımından bir değişim göstermez.

Dağılım: Plazma proteinlerine %10'dan az oranda bağlanır, dağılım hacmi 5 l/kg'dır
Biyotransformasyon: Rilmenidin çok az metabolize olur. İdrarda eser miktarda bulunan metabolitler oksazolin halkasının hidrolizi veya oksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu metabolitlerin alfa-2 agonist aktivitesi yoktur.

Eliminasyon: Esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Alınan dozun % 65'i değişmeden idrarla elimine olur. Renal klirensi total klirensin 2/3'sine tekabül eder. Eliminasyon yarı ömrü 8 saattir. Alınan veya tekrarlanan dozajdan etkilenmez. Belirli antihipertansif aktivite günde 1 mg dozla tedavi edilen hipertansif hastalarda 24 saat sonra farmakolojik etki süresi bakımından daha uzundur.

Tekrarlama tatbiki: Sabit duruma 3 günde ulaşılır; plazma seviyelerinin incelenmesine göre, 10 gün boyunca sabit kaldıklarını göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

- Uzun süre plazma düzeylerinin istendiği hipertansif hastalarda 2 yıllık tedavide HYPERIUM'un plazma seviyelerinin sabit olduğu görülür.
- Geriyatrik popülasyon: 70 yaş ve üzerindeki hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar eliminasyon yarılanma ömrünün 12 saat olduğunu göstermiştir.
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda: Eliminasyon yarılanma ömrü 11 saattir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda: Atılımın esas olarak böbrek yoluyla olması nedeniyle böbrek yetmezliğinin derecesiyle orantılı olarak atılımda bir yavaşlama görülmüştür. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 15 ml/dk'dan düşük), ilacın eliminasyon yarılanma ömrü 35 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Rilmenidine'in akut toksisitesi düşüktür, rodentlerdeki maksimum non letal dozu insan terapötik oral dozundan 4000-5000 kat daha fazladır. Rilmenidine'in metabolitleri esas bileşikten daha az akut toksiktir. Toksik belirtiler, özellikle merkezi sinir sistemini etkileyenler, doza bağımlı daha çok letal veya letale yakın dozlardır.

Fare, köpek ve maymunlarda yapılan tekrarlanmış doz toksisite çalışmaları uygulandığında herhangi bir fonksiyon bozukluğuna veya patolojik bir organ zararına 1 mg/kg/gün veya insan terapötik dozunun 30 katı kadar doz yol açmamıştır. İnsanlar için terapötik dozun 250 kat fazlası kullanıldığında HYPERIUM embriyonik/teratojenik risk göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat
Mikrokristalin selüloz
Laktoz
Parafin 54/56
Anhidr koloidal silis
Magnezyum stearat
Talk
Beyaz balmumu

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'ın altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler 20 µm kalınlığında, poliamit /alüminyum /polivinil klorid laminatlarıyla, (140 µm kalınlığında) sıcak olarak mühürlenebilen alüminyumlardan oluşan blisterlerde ambalajlanmıştır. Blisterler ise karton kutular içerisindedir.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Meydan Sokak, Beybi Giz Kule K: 21/22/23/24

34398 Maslak İstanbul

Tel: (212) 329 14 00

Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

97/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.08.1995

Son yenileme tarihi: 30.12.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ