

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RASDROP® 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Aliskiren hemifumarat 165.75 mg (150mg aliskirene eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Açık pembe renkli, bikonveks, yuvarlak, bir yüzünde 'IL', diğer yüzünde 'NVR' basılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RASDROP, esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

RASDROP için önerilen doz, günde bir kez 150 mg'dır. Kan basıncı yeterli derecede kontrol edilemeyen hastalarda doz, günde bir kez 300 mg'a çıkarılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi günde bir kez 150 mg ile başlatıldıktan sonra antihipertansif etki, 2 hafta içinde büyük ölçüde (%85-90) sağlanır.

Uygulama şekli:

RASDROP tek başına ya da başka antihipertansif ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir. RASDROP, hafif bir öğün ile birlikte günde bir kez ve tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Hafif ila ciddi derecede böbrek ya da karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2) olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin yetersiz olması nedeniyle RASDROP'un çocuklarda ve 18 yaşın altındaki erişkinlerde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde aliskirene ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda,
- Gebelikte (bkz. bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renin-anjiyotensin sistemini (RAS) inhibe eden diğer ilaçları kullanmakta olan hastalar ve/veya böbrek fonksiyonları azalmış ve/veya diyabeti olanlar, aliskiren tedavisi süresince artmış bir hiperkalemi riski altındadırlar.

Klinik etkililik ve güvenlilik verilerinin sınırlı oluşundan dolayı aliskiren kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Şiddetli ve inatçı diyare olması durumunda RASDROP tedavisi durdurulmalıdır.

Sodyum ve/veya hacim kısıtlaması bulunan hastalar:

Belirgin düzeyde hacim ve/veya tuz kısıtlaması uygulanan hastalarda, (örneğin yüksek dozlarda diüretik alanlar) RASDROP tedavisine başlandıktan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu durum RASDROP uygulanmadan önce düzeltilmeli ya da tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalarda RASDROP; şiddetli böbrek yetmezliği (kadınlarda kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ ya da 1.70 mg/dl ve erkeklerde ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ ya da 2.00 mg/dl ve/veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı (GFR) < 30 ml/dak), diyaliz öyküsü, nefrotik sendrom ya da renovasküler hipertansiyonu olan hipertansif hastalarda araştırılmamıştır. RASDROP ile ilgili olarak elde bulunan güvenlilik bilgileri sınırlı olduğundan, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Renal arter stenozu:

Tek ya da çift taraflı renal arter stenozu, tek bir böbrekte stenoz bulunan hastalarda RASDROP kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir.

Siklosporin A ile eş zamanlı kullanım:

Aliskirenin yüksek derecede potent bir P glikoprotein inhibitörü olan siklosporin ile eş zamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RASDROP'un, hipertansiyon ve diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlarla bilinen bir klinik etkileşimi bulunmamaktadır.

Klinik farmakokinetik çalışmalarda araştırılan bileşikler arasında asenokumarol, atenolol, selekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril ve hidroklorotiyazid yer almaktadır. Bu bileşiklerle herhangi bir etkileşim tanımlanmamıştır.

Aliskirenin valsartan ($\downarrow\%28$), metformin ($\downarrow\%28$), amlodipin ($\uparrow\%29$) ya da simetidin ($\uparrow\%19$)

ile birlikte uygulanması, aliskirenin C_{maks} ya da EAA değerinde %20 ila %30 arasında değişikliğe neden olmuştur. Atorvastatin ile birlikte uygulandığında, kararlı durumdaki aliskiren EAA ve C_{maks} değerleri %50 oranında artış göstermiştir. Aliskiren ile birlikte uygulama, atorvastatin, valsartan, metformin ya da amlodipinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Sonuç olarak, aliskiren ya da aliskirenle birlikte uygulanan ilaçlar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Digoksin biyoyararlanımı, RASDROP ile hafif düşebilir.

İlk veriler, irbesartanın RASDROP için EAA ve C_{maks} değerlerini düşürebileceğini düşündürmektedir.

Deney hayvanlarında RASDROP biyoyararlanımının başlıca belirleyicilerinden birinin P-gp olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle P-gp indüksiyonu yapan ajanlar (St.John's wort, rifampisin) RASDROP biyoyararlanımını azaltabilirler.

CYP 450 etkileşimleri:

Aliskiren, CYP450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A) inhibe etmez. Aliskiren, CYP3A4'ü indüklemeyebilir. Aliskiren, sitokrom P450 enzimleri tarafından minimum düzeyde metabolize edildiğinden, aliskirenin bu enzimleri inhibe eden, indükleyen ya da bu enzimler tarafından metabolize edilen maddelerin sistemik maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir. Sonuç olarak aliskiren dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

P glikoprotein etkileşimleri:

Klinik öncesi çalışmalarda, MDR1/Mdr1a/1b (Pgp)'nin aliskirenin emilimine ve tertibine katılan en önemli dışa pompalama sistemi (efluks pompası) olduğu saptanmıştır. Pgp bölgesinde ilaç etkileşimi ile ilgili potansiyel, muhtemelen bu taşıyıcının inhibisyon derecesine bağlı olacaktır.

Pgp substratları ya da zayıf-orta güçte inhibitörleri: Atenolol, digoksin, amlodipin ve simetidin ile anlamlı herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Potent Pgp inhibitörleri: Atorvastatin (80 mg) ile birlikte uygulandığında, kararlı durumda aliskiren (300 mg) EAA ve C_{maks} değerleri %50 artmıştır. Aliskiren (300 mg) ile birlikte ketokonazol (200 mg) uygulaması, aliskiren plazma düzeylerinde (EAA ve C_{maks}) %80'lik bir artış sağlamıştır. Klinik öncesi çalışmalar, aliskiren ve ketokonazolun birlikte uygulanmasının aliskirenin gastrointestinal emilimini artırdığını ve safra yoluyla atılımını azalttığını göstermiştir. Atorvastatin ya da ketokonazol varlığında aliskiren plazma düzeylerindeki değişikliğin aliskiren dozunun iki katına çıkarıldığı durumda elde edilecek olan aralığın içinde olması beklenir; 600 mg'a kadar aliskiren dozlarının (önerilen en yüksek terapötik dozun iki katı) kontrollü klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği saptanmıştır. Sonuç olarak, aliskiren için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Yüksek derecede potent Pgp inhibitörleri: Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek dozlu bir ilaç etkileşim çalışması, siklosporinin (200 ve 600 mg) aliskiren 75 mg'ın C_{maks} değerini yaklaşık 2.5 katına, EAA değerini ise yaklaşık 5 katına çıkardığını göstermiştir. Bu nedenle, iki ilacın eş zamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Potasyum ve potasyum tutucu diüretikler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer maddelerin kullanımıyla olan deneyimlere dayanılarak, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz katkıları ya da serum potasyum düzeylerini yükseltebilecek diğer maddelerin (ör. heparin) aliskiren ile eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir. Eş zamanlı ilaç kullanımının gerekli olduğu düşünülürse, dikkat edilmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.8.).

Furosemid:

Aliskiren furosemid ile birlikte uygulandığında, furosemidin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %28 ve %49 oranında düşmüştür. Bu nedenle, aşırı sıvı yüklemesi durumlarında olası yetersiz kullanımı önlemek için, furosemid tedavisi başlatılırken ya da dozu ayarlanırken etkilerin izlenmesi önerilir.

Varfarin:

Aliskirenin, varfarinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Gıda alımı:

Yüksek yağ içerikli besinlerin RASDROP emilimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

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)

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) üzerinde etkili olan herhangi bir ilacı reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar. Tedavisi sırasında gebelik tespit edilirse RASDROP kesilmelidir.

Gebelik dönemi

Aliskirenin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. RASDROP sıçanlarda ya da tavşanlarda yapılan araştırmalar teratojenik olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RAS üzerinde doğrudan etkili olan diğer ilaçların, ciddi fetal malformasyonlar ve yenidoğan ölümleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. RASDROP, gebe kalmayı planlayan kadınlarda ve gebelik süresince kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Aliskirenin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. RASDROP, emziren sıçanların sütüne geçmiştir. Bu nedenle emziren annelerde önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda 250 mg/kg/güne kadar dozlarda üremeyi, prenatal gelişimi ve postnatal gelişimi etkilenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak araç kullanırken ya da makine işletirken, antihipertansif tedavi sırasında nadiren sersemlik ya da yorgunluk görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

RASDROP 2300'den fazlası 6 aydan uzun bir süre, 1200'den fazlası 1 yıldan uzun bir süre tedavi görmüş olan 7800'den fazla hastada güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Advers olayların insidansı ile cinsiyet, yaş, vücut kütle indeksi, ırk ya da etnik köken arasında ilişki gözlenmemiştir. RASDROP ile tedavi, 300 mg'a kadarki plaseboya benzer bir advers olay genel insidansı ile sonuçlanmıştır. Advers olaylar genellikle hafif ve geçici nitelikte olmuş ve tedavinin kesilmesini ender olarak gerektirmiştir. En sık görülen advers ilaç reaksiyonu ishaldir.

Öksürük insidansının plasebo (%0.6) ve RASDROP (%0.9) ile tedavi edilen hastalarda benzer olduğu gözlenmiştir.

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).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Döküntü

RASDROP tedavisi sırasında anjiyoödem görülmüştür. Kontrollü klinik çalışmalarda, RASDROP tedavisi sırasında ve plasebo ya da hidroklorotiyazid tedavisine benzer oranlarda ve nadiren anjiyoödem görülmüştür. Allerjik reaksiyonu düşündüren herhangi bir belirti (özellikle solunum ya da yutkunma güçlüğü veya yüzde, ekstremitelerde, gözlerde, dudaklarda ve/veya dilde şişme) görüldüğünde hastalar tedaviyi kesmeli ve hekimle irtibata geçmelidirler.

Laboratuvar test anormallikleri:

Kontrollü klinik çalışmalarda, standart laboratuvar parametrelerinde meydana gelen klinik açıdan ilgili değişikliklerin RASDROP uygulamasıyla ender olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda yapılan klinik çalışmalarda RASDROP, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), açlık trigliseridi, açlık şekeri ya da ürik asit düzeyleri üzerinde klinik açıdan önemli bir etki göstermediği saptanmıştır.

Hemoglobin ve hematokrit:

Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde küçük düşüşler (ortalama düşüşler sırasıyla yaklaşık 0.05 mmol/l ve 0.16 hacim yüzdesi) gözlenmiştir. Tedavinin anemi nedeniyle kesildiği hiçbir hasta olmamıştır. Bu etki, renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi diğer ajanlarda da görülmektedir.

Serum potasyum:

Tek başına RASDROP ile tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum potasyum düzeylerindeki artışların önemsiz olduğu ve ender olarak gerçekleştiği gözlenmiştir (plaseboya kıyasla %0.6'ya %0.9).

Ancak, diyabetik bir popülasyonda yapılan ve RASDROP'un bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle (ADEI) kombinasyon halinde kullanıldığı bir çalışmada, serum potasyum düzeylerindeki artışların daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (%5.5). Bu nedenle, RASDROP kullanımında, RAS sistemi üzerinde etkili olan tüm ajanlarla olduğu gibi diyabetli hastalarda, böbrek hastalığında ve kalp yetmezliğinde elektrolitlerin ve böbrek fonksiyonlarının rutin takibi endikedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili olarak elde bulunan veriler sınırlıdır. Doz aşımının en olası göstergesi, aliskirenin antihipertansif etkisiyle ilgili olarak ortaya çıkan hipotansiyondur. Semptomatik hipotansiyon görüldüğü takdirde destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin inhibitörü

ATC kodu: C09XA02

Renin enzimini inhibe eden aliskiren, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü bloke ederek ve anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerini düşürerek RAS'ı aktivasyon noktasında inhibe eder. RAS'ı inhibe eden diğer ajanlar (ADEI ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) plazma renin aktivitesinde (PRA) kompanse edici bir yükselişe neden olurken, aliskiren tedavisi hipertansif hastalarda PRA'yı %50-80 oranında düşürür. Aliskiren, diğer antihipertansif ajanlarla kombine edildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Artmış PRA, hipertansif ve normotansif hastalarda artmış kardiyovasküler riskten bağımsız olarak sorumlu tutulmuştur. PRA üzerindeki etkilerin farklarının klinik göstergesi şu an için bilinmemektedir.

Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda günde bir kez 150 mg ve 300 mg dozlarda RASDROP uygulanması hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncında, 300 mg dozda diyastolik yanıt için tepe noktası %98'e varan (sabahın erken saatlerinde de yararını sürdürerek) 24 saatlik doz aralığının tamamını kapsayan doza bağlı bir azalma oluşturmuştur. Maksimum kan basıncı düşürücü etkinin %85-90'ı 2 hafta sonra gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve etnik kökenden bağımsız olarak kan basıncını düşürücü etki uzun süreli tedavide de devam etmiştir. RASDROP 65 yaş ve üzerindeki 1864 hastada ve 75 yaş üzerindeki 426 hastada çalışılmıştır.

RASDROP monoterapi çalışmaları ADEI ve ARB gibi diğer antihipertansif ajan sınıfları ile benzer kan basıncı düşürücü etki olduğunu göstermiştir. Bir diüretikle [hidroklorotiyazid (HCTZ)] karşılaştırıldığında, 12 haftalık tedaviden sonra RASDROP 300 mg sistolik/diyastolik kan basıncını 17.0/12.3 mmHg düşürmüş, 25 mg HCTZ ise 14.4/10.5 mmHg düşürmüştür. Diyabetik hipertansif hastalarda RASDROP monoterapisi güvenli ve etkili bulunmuştur.

Bir diüretik olan hidroklorotiyazide, ADE inhibitörü ramiprile, kalsiyum kanal blokeri amlodipine, anjiyotensin reseptör antagonisti valsartana ve beta blokeri atenolole RASDROP eklenecek yapılmış kombinasyon tedavisi çalışmaları mevcuttur. Bu kombinasyonlar iyi tolere edilmiştir. RASDROP, hidroklorotiyazid ve ramiprile eklendiğinde kan basıncını düşürmede ilave etki sağlamıştır. 5 mg kalsiyum kanal blokeri amlodipine yeterli yanıt vermeyen hastalarda, RASDROP 150 mg eklenmesi amlodipin dozunun 10 mg'a yükseltilmesine benzer bir etki sağlamış, ancak ödem insidansı daha düşük olmuştur (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg ile %2.1 iken amlodipin 10 mg ile %11.2). Anjiyotensin reseptör antagonisti valsartanla kombine edilen RASDROP, spesifik olarak kombinasyon tedavisinin etkisini araştırmak üzere tasarlanmış bir çalışmada ilave antihipertansif etki göstermiştir.

25 mg HCTZ ile yeterli yanıt alınamayan obez hipertansif hastalarda, RASDROP 300 mg ile yapılan ekleme tedavisi kan basıncında irbesartan 300 mg ya da amlodipin 10 mg ile yapılan ekleme tedavisine benzer ilave bir azalma sağlamıştır. Diyabetik hipertansif hastalarda, ramiprile eklenen RASDROP, kan basıncında ilave bir azalma sağlamış, öksürük insidansı RASDROP ve ramipril kombinasyonunda (%1.8) ramiprile (%4.7) göre daha az olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda, ilk doz hipertansiyonu ve nabız hızı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Tek başına RASDROP ile tedavi edilen komplike olmayan hipertansiyon hastalarında aşırı hipotansiyon nadiren görülmüştür (%0.1). Diğer antihipertansif ajanlarla yapılan kombinasyon tedavileri süresince de hipotansiyon nadir görülmüştür (<%1). Tedavinin kesilmesiyle kan basıncı birkaç hafta içinde kademeli olarak başlangıç düzeylerine dönmüş ve kan basıncı ya da PRA için herhangi bir geri tepme (rebound) etkisi görülmemiştir.

RASDROP'un ölüm oranı, kardiyovasküler morbilite üzerindeki yararlı etkileri ve hedef organa zararı şu an için bilinmemektedir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Standart ve Holter elektrokardiyografinin kullanıldığı randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmada QT aralığı üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aliskiren bir renin inhibitörüdür ve esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Aliskiren beyaz ila hafif sarımsı arası renkli bir tozudur. Fosfat tamponunda ve n-oktanolde çözünür, suda çokça çözünür.

Emilim:

Aliskiren doruk plazma konsantrasyonlarına oral emilimi takiben 1-3 saat sonra ulaşır. Aliskirenin mutlak biyoyararlanımı %2-3'tür. Yüksek yağ içerikli öğünler C_{maks} değerini

%85'e ve EAA değerini %70'e düşürmektedir. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına günde bir kez uygulamayı takiben 5-7 gün içinde ulaşılır ve kararlı durum düzeyleri başlangıç dozunda elde edilenlerin yaklaşık iki katıdır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi olan yaklaşık 135 litredir; bu da aliskirenin damardışı boşluğa büyük ölçüde dağıldığını göstermektedir. Aliskiren, plazma proteinlerine bağlanması orta düzeydedir (%47-51) ve konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Ortalama yarı ömür yaklaşık 40 saattir (34-41 saat aralığında). Toplam oral dozun yaklaşık %1.4'ü CYP 3A4 ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Aliskirenin büyük kısmı (%78), değişikliğe uğramamış ilaç halinde dışkı yoluyla atılır. Oral uygulamayı takiben dozun yaklaşık %0.6'sı idrardan geri kazanılır. İntravenöz uygulamayı takiben, ortalama plazma klerensi yaklaşık 9 litre/saat olarak saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

75 ila 600 mg doz aralığında tek doz uygulamasından sonra dozdaki 2 katlık artış, EAA ve C_{maks} 'da sırasıyla yaklaşık 2.3 ve 2.6'luk bir artış meydana getirir. Kararlı durumda iken doğrusal olmama durumu daha belirgin olabilir. Doğrusallıktan sapmada sorumlu olan mekanizmalar teşhis edilmemiştir. Emilim bölgesindeki ya da hepatobiliyer klerens yolağındaki taşıyıcıların doyunluğa erişmesi muhtemel bir mekanizma olabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Aliskirenin farmakokinetik özellikleri, çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Tek doz uygulamasını takiben ve kararlı durumda, aliskirenin bağıl EAA ve C_{maks} değerlerinin böbrek yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı deneklerdeki düzeyin 0.8 ila 2 katı arasında değiştiği görülmüştür. Ancak gözlenen bu değişikliklerle böbrek yetmezliğinin şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştır. Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıçta doz ayarlaması gerekli değildir, fakat şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda RASDROP dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.)

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda aliskirenin farmakokinetik özellikleri anlamlı düzeyde etkilenmemiştir. Dolayısıyla, hafif ila orta derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2.).

Pediyatrik popülasyon:

RASDROP çocuklarda ve 18 yaşın altındaki erişkinlerde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

EAA yaşlı hastalarda (<65 yaş) gençlere göre %50 daha yüksektir. Yaşlı hastalarda başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Irk:

Irk farklılığı aliskiren farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir. RASDROP, erişkin hastalarda günde bir kez uygulandığında ırktan bağımsız olarak etkili bir, tek-doza antihipertansif tedavidir.

Cinsiyet:

Cinsiyet farklılığı aliskiren farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir. RASDROP, erişkin hastalarda günde bir kez uygulandığında cinsiyetten bağımsız olarak etkili bir, tek-doza antihipertansif tedavidir.

Kilo:

Kilo farklılığı aliskiren farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir. RASDROP, erişkin hastalarda günde bir kez uygulandığında vücut kütle indeksinden bağımsız olarak etkili bir, tek-doza antihipertansif tedavidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenik potansiyel, sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmayla ve transgenik farelerde yapılan 6 aylık bir çalışmayla değerlendirilmiştir. Herhangi bir karinojenik potansiyel saptanmamıştır. 1500 mg/kg/gün dozda sıçanlarda kaydedilen bir kolon adenomu ve bir çekum adenokarsinomu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aliskirenin iritasyon potansiyeli olduğu bilinmesine karşın, insanlarda sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışma sırasında 300 mg dozda elde edilen güvenlilik sınırları, sıçanlardaki karinojenik çalışmalarındaki 250 mg/kg/gün ile karşılaştırıldığında fekal konsantrasyonlara göre 9-11 kat ya da mukoza konsantrasyonlarına göre 6 kat için uygun kabul edilmiştir.

In vitro ve *in vivo* mutajenite çalışmalarında, aliskiren herhangi bir mutajenik potansiyel göstermemiştir. Tayinler arasında; sıçanlarda yapılan *in vivo* değerlendirmeler ve bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan *in vitro* miktar tayinleri yer almaktadır.

Aliskirenle yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda 600 mg/kg/gün'e ya da tavşanlarda 100 mg/kg/gün'e kadar dozlarda embriyofötal toksisite ya da teratojenite ile ilgili hiçbir kanıt bulunmamıştır. Sıçanlarda 250 mg/kg/güne kadar dozlarda üreme, prenatal gelişim ve postnatal gelişim etkilenmemiştir. Sıçan ve tavşanlardaki dozlar, önerilen maksimum insan dozundan (300 mg) sırasıyla 1-4 ve 5 kat daha fazla sistemik maruziyet sağlamıştır.

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, merkezi sinir sistemi, solunum fonksiyonları ya da kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde herhangi bir advers etki ortaya çıkarmamıştır. Hayvanlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmaları sırasındaki bulgular, aliskirenin bilinen lokal iritasyon potansiyeli veya beklenen farmakolojik etkileri ile uyumludur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Povidon

Kolloidal susuz silika
Hipromelloz
Makrogol
Talk
Siyah demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/Alu/PVC blisterler

28, 56 ve 98 tablet içeren blister ambalaj.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.
Barbaros Bulvarı No:83
Beşiktaş/İstanbul
Tel no: 0 212 326 91 16
Faks no: 0 212 236 45 91

8. RUHSAT NUMARASI

125/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-