

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iterium® 1 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder Tablette. Auf beiden Seiten der Tablette ist der Buchstabe "I" eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iterium 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens.

Bei unzureichender Blutdruckeinstellung nach einmonatiger Therapie kann die Dosierung auf 2 Tabletten in zwei Gaben (morgens und abends jeweils 1 Tablette) erhöht werden.

Iterium kann ohne Dosiskorrektur sowohl bei älteren Hypertonikern als auch bei Diabetikern zur Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Bluthochdrucks eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Absetzen der Behandlung

Iterium ist stets ausschleichend abzusetzen. Obwohl bisher nach Absetzen der Rilmenidin-Therapie kein überschießender Blutdruck (rebound) beobachtet wurde, soll das Präparat nicht abrupt abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Iterium darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei schwerer Depression,
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min),
- in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen.

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Wirkstoff, sollte bei Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt) eine Behandlung mit Iterium unter ständiger medizinischer Kontrolle durchgeführt werden.

Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden.

Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden.

Der Konsum von Alkohol während der Behandlung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.7).

Iterium sollte generell nicht in Kombination mit β -Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*).

Die Einnahme von Ierium in Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hilfsstoffe

Aufgrund der enthaltenen Lactose sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Ierium enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

- **Sultoprid**
Erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere auch Torsades de pointes.

Nicht empfohlene Kombinationen (siehe Abschnitt 4.4)

- **Alkohol**
Alkohol erhöht die sedative Wirkung dieser Substanzen. Eine beeinträchtigte Wachsamkeit kann die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen gefährlich machen. Alkoholische Getränke und Arzneimittel, welche Alkohol enthalten, sollten vermieden werden.
- **Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol)**
Die zentrale Reduktion des Sympathikus Tonus und der vasodilatierende Effekt der zentral wirksamen Antihypertensiva kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine Behandlung mit Beta-Blockern oder Vasodilatoren bekommen, schädlich sein.
- **MAO-Hemmer**
Die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Rilmenidin kann teilweise antagonisiert werden.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

- **Baclofen**
Gesteigerter antihypertensiver Effekt; der Blutdruck muss beobachtet und die Dosierung der antihypertensiven Substanzen, wenn notwendig, angepasst werden.
- **Beta-Blocker**
Deutliche Steigerung des Blutdrucks bei einem abrupten Absetzen der Behandlung mit zentral wirkenden antihypertensiven Substanzen. Vermeiden Sie abruptes Unterbrechen der zentral wirksamen Antihypertensiva. Klinisches Monitoring ist notwendig.
- **Arzneimittel, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultoprid)**
 - Klasse Ia Antiarrhythmika (Quinidin, Hydroquinidin, Disopyramid);
 - Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol);
 - Bestimmte Neuroleptika: Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin, Thioridazin), Benzamide (Amisulprid, Sulprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid);
 - Andere Arzneistoffe: Bepriidil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Spiramycin intravenös, Vincamin intravenös.

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, speziell Torsade de pointes. Klinisches und EKG Monitoring.

- **Trizyklische Antidepressiva**

Die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Rilmenidin kann teilweise antagonisiert werden.

- **Andere Antihypertensiva**

Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung. Erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotonie.

Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten

- **Alpha Blocker**

Potentieller hypotensiver Effekt. Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

- **Amifostin**

Erhöhter antihypertensiver Effekt.

- **Corticosteroide, Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison, das bei Morbus Addison als Ersatztherapie eingesetzt wird)**

Reduzierter antihypertensiver Effekt (Wasser/ Natrium Retention durch Corticosteroide)

- **Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva**

Erhöhter antihypertensiver Effekt und Risiko für eine orthostatische Hypotonie (kumulativer Effekt).

- **Andere zentralnervös dämpfende Substanzen: Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika – andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H₁ Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin), andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin.**

Erhöhte zentrale Depression. Eine beeinträchtigte Wachsamkeit kann die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen gefährlich machen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Rilmenidin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Rilmenidin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilmenidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren haben die Ausscheidung von Rilmenidin/Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Rilmenidin soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rilmenidin auf die Fertilität beim Menschen vor. Reproduktionsstudien bei Ratten haben keinen Effekt von Rilmenidin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

In kontrollierten Studien mit der Dosierung von 1mg täglich wurde ein vergleichbares Auftreten von Nebenwirkungen wie unter Placebo beobachtet.

In kontrollierten Vergleichsstudien von 2 mg Iterium täglich versus Clonidin in einer Dosis von 0,15 bis 0,30 mg/ Tag oder Alphamethyldopa in einer Dosis von 500 bis 1000 mg/ Tag war das Auftreten von Nebenwirkungen signifikant geringer als unter Clonidin oder Alphamethyldopa.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst
		Depression
		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz
		Kopfschmerzen
		Schwindelgefühl

Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	peripheres Kältegefühl
	Gelegentlich	Hitzewallungen
		Orthostasesyndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Kurzatmigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
		Mundtrockenheit
		Diarrhoe
		Obstipation
	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
		Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	sexuelle Funktionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
		Ermüdung
		Ödeme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die verfügbaren Daten zu massiver Überdosierung sind sehr limitiert. Die wahrscheinlichsten zu erwartenden Symptome im Fall einer Überdosierung sind ausgeprägte Hypotonie und eingeschränktes Reaktionsvermögen.

Management:

Die Behandlung muss symptomatisch erfolgen. Zusätzlich zu einer Magenspülung wird die Behandlung mit Sympathikomimetika bei ausgeprägter Hypotonie empfohlen.

Die Dialysierbarkeit von Iterium ist gering.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06

Wirkmechanismus

Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren (I_1) in den vasomotorischen bulbären Zentren und in der Peripherie, vor allem im Bereich der Niere. Die Bindung von Rilmenidin an die Imidazolinrezeptoren (I_1) hemmt die Sympathikusaktivität sowohl in den bulbären Zentren als auch in der Peripherie und führt zu einer Blutdrucksenkung. Iterium hat an verschiedenen normotonen und hypertensiven Tiermodellen eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung gezeigt. Dies konnte auch bei menschlichen Hypertonikern bestätigt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Iterium bewirkt dosisabhängig eine Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (RR_{syst.} bzw. RR_{diast.}), sowohl im Liegen als auch im Stehen. In therapeutischen Dosierungen, also 1 mg als einmal tägliche Gabe oder 2 mg als zwei tägliche Gaben, konnte im Rahmen von

Doppelblindstudien gegenüber Placebo bzw. Referenzsubstanzen die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Iterium bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie belegt werden. Diese Ergebnisse konnten in Langzeitstudien ohne Wirkungsverlust bestätigt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In therapeutischer Dosierung führt Iterium weder zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion noch zu einer Wasser- und Natriumretention und verhält sich darüber hinaus stoffwechselneutral:

Iterium ist auch noch 24 h nach Verabreichung signifikant blutdrucksenkend wirksam, wobei der periphere Gesamtwiderstand erniedrigt, das Herzminutenvolumen hingegen unverändert ist. Ebenfalls unbeeinflusst bleiben die Kontraktionskraft und die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens.

Iterium führt zu keiner Beeinträchtigung der physiologischen Anpassung der Herzfrequenz bei Belastung.

Unter Iterium bleiben renaler Blutfluss, glomeruläre Filtrationsrate und Filtratfraktion unbeeinflusst.

Iterium hat keinen Einfluss auf die Blutzuckerregulation, auch nicht bei insulinpflichtigen und nicht insulinpflichtigen Diabetikern. Auch hinsichtlich des Lipidstoffwechsels verhält sich Iterium stoffwechselneutral.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Resorption erfolgt

- rasch, d.h. die C_{max} von 3,5 ng/ml wird innerhalb von 1,5-2 h nach einmaliger Gabe von 1 mg Iterium erreicht;
- vollständig, d.h. die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 100% (kein First-pass-Effekt in der Leber);
- zuverlässig, d.h. die interindividuelle Streubarkeit ist gering und die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die bioverfügbare Substanzmenge. In den empfohlenen Dosierungen weist die Resorptionsrate keine Schwankungen auf.

Verteilung:

Rilmenidin wird zu weniger als 10% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 5 l/kg.

Biotransformation:

Rilmenidin wird zu einem sehr geringen Prozentsatz verstoffwechselt. Metaboliten werden in Spuren im Urin wiedergefunden. Sie entstehen durch Hydrolyse oder Oxidation des Oxazolinrings und sind pharmakologisch inaktiv.

Elimination:

Rilmenidin wird vorwiegend renal eliminiert. So werden 65% einer verabreichten Dosis in unveränderter Form im Urin wiedergefunden. Die renale Clearance macht zwei Drittel der Gesamtclearance aus.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 8 h. Sie ist dosisunabhängig und ändert sich auch bei wiederholter Verabreichung nicht. Die pharmakologische Wirkdauer ist hingegen länger. Bei Hypertonikern konnte unter einer Dosierung von 1 mg/Tag selbst 24 h nach der letzten Gabe eine signifikante Blutdrucksenkung nachgewiesen werden.

Bei wiederholter Verabreichung wird der Steady-State ab dem dritten Tag erreicht. Im Rahmen einer über 10 Tage durchgeführten Studie wurden gleichbleibende Plasmakonzentrationen gemessen.

Durch regelmäßige Plasmabestimmungen bei Hypertonikern, die zwei Jahre lang mit Ierium behandelt wurden, konnte die Langzeitkonstanz der Rilmenidinkonzentration im Plasma belegt werden.

Bei älteren Patienten wurde im Rahmen pharmakokinetischer Untersuchungen mit Probanden ab 70 Jahren eine Eliminationshalbwertszeit von 13 ± 1 h ermittelt.

Bei leberinsuffizienten Patienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit 12 ± 1 h.

Niereninsuffizienz:

Da die Ausscheidung von Rilmenidin im Wesentlichen renal erfolgt, wird bei niereninsuffizienten Patienten eine entsprechend der Verminderung der Kreatininclearance verlangsamte Elimination der Substanz beobachtet. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min) liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 35 h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Untersuchung der akuten Toxizität des Wirkstoffs Rilmenidin ergab eine orale LD_{50} an Mäusen von 375 mg/kg und an Ratten von 280 mg/kg. Chronische Toxizitätsstudien an Ratten über 26, 78 und 125 Wochen und Affen über 52 Wochen mit täglichen Dosen von 0,2 bis 50 mg/kg per os, d.h. mit 6 bis 1500 mal höheren Dosen als die beim Menschen therapeutisch eingesetzten, ergaben, dass der „no adverse effect dose level“ (NOAEL) bei 1 mg/kg lag, das ist 70 mal mehr als die therapeutische Einzeldosis.

Untersuchungen über die Rilmenidinwirkung auf die Fertilität, die Reproduktion sowie das peri- und postnatale Verhalten von jungen Ratten ergaben keine Hinweise auf Schäden durch weit überhöhte Dosen (2,5 bis 5 mg/kg oral). Rilmenidin war weder embryotoxisch noch teratogen in Dosen, die bis zu 250 mal höher als die therapeutischen waren.

Rilmenidin zeigte im Ames-Test mit zwei der sieben Prüfstämme von Salmonella typhimurum positive Testergebnisse. In vier weiteren in-vitro Testsystemen (Genmutationstest an Hefe- und Säugetierzellen sowie Nachweis von Chromosomenaberrationen und DNA-Repairvorgängen in Säugetierzellen) sowie in zwei in-vivo Tests (zum Nachweis von Chromosomenanomalien in Säugetierzellen) waren alle Ergebnisse negativ. Daraus kann geschlossen werden, dass Rilmenidin an Säugetierzellen weder in-vitro noch in-vivo mutagen oder klastogen wirkt und für den

Menschen kein gentoxisches Risiko besteht. Studien zur Kanzerogenität ergaben, dass Rilmenidin keine kanzerogene Wirkung hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose Monohydrat
mikrokristalline Zellulose
Paraffin
Natriumcarboxy-methylstärke
wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid
Magnesiumstearat
Talkum
weißes Bienenwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid-Al-PVC-Blisterstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Alu-Folien-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel.
Packungen zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERVIER AUSTRIA GMBH
Mariahilferstraße 20

1070 Wien
Tel.: 01/524 39 99
Fax.: 01/524 39 99 9
office-austria@servier.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-23813

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.10.2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig