

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rilmenidine Grindeks 1 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1 mg rilmenidinu ve formě 1,544 mg rilmenidin-fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety. Průměr tablety je přibližně 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba arteriální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 1 tableta denně (1 mg) užitá v jedné dávce ráno.

Pokud je po 1 měsíci odpověď na léčbu nedostačující, může být dávka zvýšena na 2 tablety (2 mg) denně (1 tableta ráno a 1 tableta večer) užitě bezprostředně před jídlem.

Starší pacienti a pacienti s diabetem

Jelikož je Rilmenidine Grindeks klinicky i biologicky dobře snášen, může být podáván starším hypertonikům i hypertonikům s diabetem.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není v zásadě nutná žádná úprava dávky, pokud je clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) je rilmenidin kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Léčba musí být dlouhodobá.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti, proto se použití rilmenidinu u dětí nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká deprese.
- Těžká porucha funkce ledvin – clearance kreatininu <15 ml/min (viz bod 5.2).
- Kombinace se sultopridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při vysazování léčby rilmenidinem musí být dávka snižována postupně; léčba nikdy nemá být ukončena náhle.

Stejně jako u všech antihypertenziv má být Rilmenidine Grindeks podáván pod pravidelným lékařským dohledem pacientům, kteří v nedávné době prodělali cévní onemocnění (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu).

Vzhledem k riziku snížení srdeční frekvence a vzniku bradykardie po užití rilmenidinu je zahájení léčby třeba pečlivě zvážit u pacientů s již existující bradykardií nebo rizikovými faktory pro vznik bradykardie (např. starší pacienti, pacienti se sick sinus syndromem, atrioventrikulární blokádou, srdečním selháním v anamnéze, nebo jakýkoliv stav, kdy je srdeční frekvence udržována nadměrným tonem sympatiku). U těchto pacientů je doporučeno monitorování srdeční frekvence, zvláště v prvních 4 týdnech léčby.

Během léčby se nedoporučuje konzumace alkoholu (viz bod 4.5).

Používání rilmenidinu v kombinaci s beta-blokátory podávanými u srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Vzhledem k možnosti ortostatické hypotenze mají být starší pacienti informováni o zvýšeném riziku pádů.

Použití rilmenidinu v kombinaci s inhibitory MAO se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Používání v kombinaci s natrium-oxybátem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace souběžného použití (viz bod 4.3)

Sultoprid

Zvýšené riziko ventrikulárních arytmií, zejména *torsades de pointes*.

Nedoporučené souběžné použití (viz bod 4.4)

Alkohol (nápoje nebo pomocné látky)

Alkohol zvyšuje sedativní účinek těchto látek. Zhoršené vědomí může být nebezpečné při řízení nebo obsluze strojů. Proto je nutné se vyvarovat požití alkoholických nápojů a léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Beta-blokátory (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) používané k léčbě srdečního selhání

Centrální snížení tonu sympatiku a vazodilatační účinek centrálně působících antihypertenziv mohou být škodlivé u pacientů se srdečním selháním léčených beta-blokátory a vazodilatancií.

Natrium-oxybát

Zvýšení deprese CNS. Porucha ostražitosti může být nebezpečná při řízení nebo obsluze strojů.

Inhibitory MAO

Antihypertenzivní účinek rilmenidinu může být částečně antagonizován.

Souběžné použití vyžadující opatrnost

Baklofen

Zvýšený antihypertenzní účinek; musí být monitorován krevní tlak a dávka antihypertenziva musí být v případě potřeby upravena.

Beta-blokátory

V případě, kdy je léčba centrálně působícím antihypertenzivem náhle ukončena, může dojít k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku. Je nutné se vyvarovat náhlého přerušení léčby centrálně působícím antihypertenzivem. Je potřebné klinické monitorování.

Přípravky vyvolávající torseades de pointes (kromě sultopridu)

- třída Ia antiarytmik (chinidin, hydrochinidin, disopyramid);
- třída III antiarytmik (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol);
- některá neuroleptika: fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin), benzamidy (amisulprid, sulpirid, tiaprid), butyrofenony (droperidol, haloperidol), ostatní neuroleptika (pimozid);
- další přípravky: bepridil, cisaprid, difemanil, intravenózní erythromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, intravenózní spiramycin, intravenózní vinkamin.

Zvýšení rizika ventrikulárních arytmií, zvláště *torsades de pointes*. Klinické a elektrokardiografické monitorování.

Tricyklická antidepresiva

Antihypertenzní účinek rilmenidinu může být částečně antagonizován.

Ostatní antihypertenziva

Zesílení hypotenzního účinku. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Souběžné použití vyžadující zvláštní pozornost

Alfa-blokátory

Zesílení hypotenzního účinku. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Amifostin

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání) (kromě hydrokortisonu užívaného jako substituční léčba Addisonovy choroby)

Snížení antihypertenzivního účinku (retence tekutin/sodíku zapříčiněná kortikosteroidy).

Neuroleptika, antidepresiva – imipramin

Zvýšený antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze (kumulovaný účinek).

Ostatní antidepresiva: deriváty morfinu (analgetika, antitusika a substituční léčba), benzodiazepiny, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, hypnotika, neuroleptika, sedativní antagonisté histaminových H1-receptorů, sedativní antidepresiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), jiné centrálně působící antihypertenziva, baklofen, thalidomid, pizotifen, indoramin

Zvýšení deprese CNS. Ovlivnění pozornosti může být nebezpečné při řízení či obsluze strojů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání rilmenidinu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Rilmenidine Grindeks v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se rilmenidin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování rilmenidinu/metabolitů do mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Rilmenidine Grindeks se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Reprodukční studie u potkanů neprokázaly žádný vliv rilmenidinu na reprodukční schopnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné specifické studie na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně vzhledem k tomu, že častým nežádoucím účinkem je ospalost, mají být pacient poučeni, že jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V kontrolovaných studiích s dávkami 1 mg jednou denně byl výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s výskytem pozorovaným u placeba.

V dávkách 2 mg rilmenidinu denně kontrolované srovnávací studie s klonidinem (0,15 až 0,30 mg/den) nebo alfa-methyldopou (500 až 1000 mg/den) prokázaly, že výskyt nežádoucích účinků byl signifikantně nižší u rilmenidinu než u klonidinu nebo alfa-methyldopy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Byly hlášeny níže uvedené nežádoucí účinky nebo příhody, které jsou řazeny podle následující frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost
		Deprese
		Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence
		Bolest hlavy
		Závrať
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Není známo	Bradykardie
Cévní poruchy	Časté	Chlad v perifériích
	Méně časté	Návaly horka
		Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest horní části břicha
		Sucho v ústech
		Průjem
		Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Nauzea
		Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Vyrážka
		Svalové křeče

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
		Únava
		Edém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Údaje týkající se masivní absorpce rilmenidinu jsou velmi omezené. Mezi nejpravděpodobnější příznaky, které jsou očekávatelné, patří výrazná hypotenze a porucha bdělosti.

Léčba

Léčba předávkování má být symptomatická. V případě výrazné hypotenze může doporučená léčba zahrnovat použití sympatomimetik spolu s výplachem žaludku. Rilmenidine Grindeks je pouze slabě dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva. Antiadrenergní látky, centrálně působící. Agonisté imidazolinových receptorů, ATC kód: C02AC06

Mechanismus účinku

Rilmenidin, oxazolin s antihypertenzními vlastnostmi, působí na medulární i periferní vazomotorické struktury. Rilmenidin vykazuje vyšší selektivitu k I₁ „imidazolinovým“ receptorům než k alfa-2 adrenergním receptorům v mozku, což ho odlišuje od referenčních alfa-2 agonistů.

U laboratorních potkanů s kongenitální hypertenzí rilmenidin vykazuje antihypertenzní účinek závislý na dávce. Rilmenidin je spojen s centrálně neurofarmakologickými účinky, které jsou obvykle pozorovány u alfa-2 agonistů pouze v dávkách vyšších, než je antihypertenzní dávka u zvířat. Zejména centrální sedativní účinek je výrazně nižší.

Farmakodynamické účinky

Toto odlišení mezi antihypertenzní účinností a neurofarmakologickými účinky bylo potvrzeno také u člověka. Rilmenidin vykazuje na dávce závislý antihypertenzní účinek na systolický a diastolický krevní tlak vleže i ve stoje. Dvojitě zaslepené, placebem a referenčním přípravkem kontrolované studie prokázaly antihypertenzní účinek rilmenidinu v terapeutických dávkách (1 mg jednou denně nebo 2 mg denně rozděleně ve dvou dávkách) u mírné až středně těžké hypertenze. Účinek trvá po celých 24 hodin a při námaze. Tyto výsledky byly potvrzeny dlouhodobě, bez rozvoje tolerance. Dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie prokázaly, že rilmenidin v dávce 1 mg denně neovlivňuje testy bdělosti; výskyt nežádoucích účinků (ospalost, sucho v ústech, zácpa) byl podobný jako u placeba.

Dvojitě zaslepené srovnávací studie s referenčním alfa-2 agonistou (podávaném v ekvivalentních hypotenzních dávkách) prokázaly, že výskyt a závažnost těchto nežádoucích účinků byly u rilmenidinu v dávce 2 mg denně významně nižší, pokud jde o intenzitu a frekvenci.

- V terapeutických dávkách nemá rilmenidin vliv na srdeční funkce, nezpůsobuje retenci sodíku/tekutin ani nenarušuje metabolickou rovnováhu.
- Rilmenidin si zachovává významnou antihypertenzní účinnost 24 hodin po podání, s poklesem celkové periferní rezistence, ale beze změn srdečního výdeje. Srdeční elektrofyziologie a indexy kontraktility se nemění.
- Rilmenidin neovlivňuje adaptaci na ortostatický tlak, zejména u starších osob, ani fyziologickou adaptaci srdeční frekvence při námaze.
- Rilmenidin nevyvolává změny v průtoku krve ledvinami, glomerulární filtraci nebo filtrační frakci, a neovlivňuje renální funkci.
- Rilmenidin neovlivňuje glukózový metabolismus, u diabetiků inzulin-dependentních i non-dependentních, a nemění parametry lipidového metabolismu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je:

- rychlá: maximální plazmatické koncentrace 3,5 ng/ml je dosaženo 1,5 až 2 hodiny po absorpci jednotlivé dávky 1 mg rilmenidinu;
- celková: absolutní biologická dostupnost je 100 %, bez first-pass efektu;
- pravidelná: interindividuální variabilita je mírná a užití s potravou nemění biologickou dostupnost; při doporučených terapeutických dávkách úroveň absorpce nekolísá.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je nižší než 10 %. Distribuční objem je 5 l/kg.

Biotransformace

Rilmenidin je velmi mírně metabolizován. Metabolity se nachází ve stopových množstvích v moči. Jsou výsledkem hydrolýzy nebo oxidace oxazolinového kruhu. Tyto metabolity postrádají alfa-2 agonistickou aktivitu.

Eliminace

Rilmenidin je vylučován hlavně ledvinami: 65 % podané dávky je vylučováno močí v nezměněné formě. Renální clearance představuje dvě třetiny celkové clearance.

Eliminační poločas je 8 hodin a není ovlivněn podanou dávkou ani opakovaným podáváním.

Farmakologický účinek byl delší – udržení významného antihypertenzního účinku 24 hodin po podání poslední dávky – u hypertenzních pacientů léčených dávkou 1 mg denně.

U opakovaného podání je ustáleného stavu dosaženo za 3 dny; plazmatické hladiny jsou podle výsledků studie stabilní po dobu 10 dnů.

Dlouhodobý monitoring plazmatických hladin u hypertenzních pacientů (léčba po dobu 2 let) ukázal, že plazmatické hladiny rilmenidinu zůstávají stabilní.

Starší pacienti

Farmakokinetické studie s pacienty nad 70 let věku prokázaly 12hodinový eliminační poločas.

Porucha funkce jater

Eliminační poločas je 11 hodin.

Porucha funkce ledvin

Jelikož je eliminace léku hlavně renální, je pozorováno zpomalení eliminace korelující se závažností nedostatečnosti ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 15 ml/min) je eliminační poločas přibližně 35 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální neletální dávka přípravku podaná hlodavcům byla cca 4 000 až 5 500krát vyšší než jedna perorální terapeutická dávka podaná člověku. Hlavními příznaky intoxikace byly známky poškození

centrálního nervového systému (křeče). Byly závislé na dávce a nejvíce zaznamenatelné v dávce letální nebo v dávce jí blízké.

Studie opakované toxicity u hlodavců, psů a opic neprokázaly oslabení funkce exkretčních orgánů nebo přímé patologické poškození jakéhokoliv orgánu v dávkách do 1 mg/kg/den nebo při podání 30násobku jedné terapeutické perorální dávky podané člověku. Přípravek nepředstavoval embryotoxické a teratogenní riziko v dávkách ekvivalentních 250násobku terapeutické perorální dávky podané člověku.

Testy, jejichž cílem bylo vyhodnocení účinku rilmenidinu na fertilitu, reprodukční schopnosti a na perinatální a postnatální chování u mladých potkanů, neukázaly známky poškození při použití nadměrných dávek (2,5 až 5 mg/kg perorálně).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Krospondon typ B
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr obsahující 30, 60 nebo 90 tablet v papírové krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/190/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2024