**súhrn CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. Názov LIEKU**

Rilmex 1 mg tablety

**2. kvalitatívne a kvantitatívne ZLOžENIE LIEKU**

Každá tableta obsahuje: 1 mg rilmenidínu (vo forme rilmenidínium-dihydrogenfosfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Tableta.

Okrúhle bikonvexné biele tablety.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Arteriálna hypertenzia.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

*Dospelí*

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne, užitá ako jednorazová dávka ráno.

Ak je po jednom mesiaci liečby účinok nedostačujúci, je možné zvýšiť dávkovanie na 2 tablety denne, rozdelené do dvoch dávok (1 tableta ráno a 1 tableta večer) užitých na začiatku jedla.

Liečba musí byť dlhodobá.

*Starší pacienti a pacienti s diabetom*

Vzhľadom na dobrú klinickú a biologickú znášanlivosť je možné rilmenidín podávať starším hypertenzívnym pacientom a hypertenzívnym pacientom s diabetom.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak je klírens kreatinínu vyšší ako 15 ml/min, nie je potrebná úprava dávkovania.

*Pediatrická populácia*

Tento liek sa neodporúča na použitie u detí vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Závažná depresia.
* Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <15 ml/min).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Neukončujte liečbu naraz, ale znižujte dávkovanie postupne.

Rovnako ako pri všetkých antihypertenzívach, rilmenidín musí byť podávaný pod pravidelným lekárskym dohľadom u pacientov, ktorí nedávno prekonali kardiovaskulárne ochorenie (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu).

Vzhľadom na riziko zníženia srdcovej frekvencie a vzniku bradykardie po užití rilmenidínu, je potrebné starostlivo zvážiť začiatok liečby, najmä u pacientov s už existujúcou bradykardiou alebo rizikovými faktormi vzniku bradykardie (napr. u starších pacientov, u pacientov so syndrómom chorého sínusu, AV blokádou, anamnézou srdcového zlyhania, alebo akýmkoľvek stavom, kedy je srdcová frekvencia udržiavaná nadmerným tonusom sympatiku). U týchto pacientov sa vyžaduje monitorovanie srdcovej frekvencie, najmä počas prvých 4 týždňov liečby.

Konzumácia alkoholu sa počas liečby neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia s betablokátormi používanými na liečbu srdcovej nedostatočnosti sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Z dôvodu možnej ortostatickej hypotenzie majú byť starší pacienti upozornení na zvýšené riziko pádu.

Kombinácia s oxybátom sodným sa neodporúča (pozri časť 4.5).

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.4)

*+ Alkohol*

Sedatívny účinok týchto látok zvyšuje alkohol. Zhoršená pozornosť môže urobiť vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov nebezpečným. Pacienti sa majú vyhnúť alkoholickým nápojom a liekom obsahujúcim alkohol.

*+ Betablokátory používané pri srdcovom zlyhaní*

Centrálne zníženie sympatického tonusu a vazodilatačný účinok centrálnych antihypertenzív môžu byť škodlivé u pacientov so srdcovým zlyhaním liečených betablokátormi a vazodilatanciami.

*+ Sodík (oxybát sodný)*

Zvýšenie centrálnej depresie. Znížená ostražitosť môže urobiť vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov nebezpečným

Kombinácie, ktoré majú byť používané s opatrnosťou
*+ Betablokátory (okrem esmololu)*Významné zvýšenie krvného tlaku, ak sa liečba centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami náhle ukončí. Vyvarujte sa náhleho ukončenia liečby centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami. Vyžaduje sa klinické sledovanie.

Súbežne podávané lieky, ktoré treba brať do úvahy

*+ Alfa-blokátory na urologické použitie (alfuzosín. doxazosín, prazosín, silodosín, tamsulozín, terazosín)*

Zvýšené riziko hypotenzie. Zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

*+ Alfa-blokátory na antihypertenzívne použitie*Zvýšené riziko hypotenzie. Zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

*+ Iné sedatívne lieky: deriváty morfínu (analgetiká, antitusiká a substitučná liečba), neuroleptiká, barbituráty, benzodiazepíny, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny (napríklad meprobomát), hypnotiká, sedatívne antidepresíva (amitryptilín, doxepín, mianserín, mirtazapín a trimipramín), sedatívne H1-antihistaminiká, centrálne pôsobiace antihypertenzívne liečivá, baklofen a talidomid.*

Zvýšenie depresie centrálnej nervovej sústavy. Účinok na pozornosť môže urobiť vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov nebezpečným.

*+ Deriváty dusičnanov*Zvýšené riziko hypotenzie, najmä ortostatickej hypotenzie.

*+ Lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu*

Zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú žiadne alebo je len limitované množstvo údajov (menej ako 300 gravidít) týkajúcich sa použitia rilmenidínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa má vyhnúť podávaniu rilmenidínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rilmenidín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje na zvieratách preukázali, že sa rilmenidín/metabolity vylučujú do mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Rilmenidín sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na potkanoch nepreukázali žiadny účinok rilmenidínu na fertilitu (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nebola vykonaná žiadna špecifická štúdia na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Treba ale vziať do úvahy, že somnolencia je častá nežiaduca reakcia, a preto majú byť pacienti upozornení ohľadom schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Pri jednotlivej dávke 1 mg podávanej raz denne počas kontrolovaných skúšaní bol výskyt nežiaducich účinkov porovnateľný s placebom.

Pri dávke 2 mg rilmenidínu denne preukázali porovnávacie kontrolované štúdie s klonidínom v dávke 0,15 až 0,30 mg denne alebo alfa-metyldopou v dávke 500 až 1000 mg denne, že výskyt nežiaducich účinkov bol signifikantne nižší u rilmenidínu, než u klonidínu alebo alfa-metyldopy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nasledujúce nežiaduce reakcie alebo udalosti, ktoré boli hlásené, sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie výskytu: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/100 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** |
| Psychické poruchy | Časté | úzkosť, depresia, nespavosť |
| Poruchy nervového systému | Časté | ospalosť, bolesť hlavy, závraty |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Časté | palpitácie |
| Neznáme | bradykardia |
| Poruchy ciev | Časté | studené končatiny |
| Menej časté | návaly horúčavy, ortostatická hypotenzia |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | bolesť žalúdka, sucho v ústach, hnačka, zápcha |
| Menej časté | nevoľnosť |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  | Časté | svrbenie, vyrážka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Časté | svalové kŕče |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Časté | sexuálna dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Časté | asténia, únava, edém |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky

Údaje týkajúce sa nadmerného užitia rilmenidínu sú veľmi obmedzené. Očakávané príznaky predávkovania sú zjavná hypotenzia a zníženie pozornosti.

Liečba

Odporúčaná liečba predávkovania má byť symptomatická. Spolu s výplachom žalúdka môže odporúčaná liečba v prípade zjavnej hypotenzie zahŕňať použitie sympatomimetík. Rilmenidín je slabo dialyzovateľný.

**5. Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiadrenergické liečivá s centrálnym účinkom, agonisty imidazolínových receptorov

ATC kód : C02AC06.

Mechanizmus účinku

Rilmenidín, oxazolínová látka s antihypertenzívnymi vlastnosťami, pôsobí na medulárne aj periférne vazomotorické štruktúry. Rilmenidín vykazuje vyššiu selektivitu k imidazolínovým receptorom ako k alfa-2 adrenergným receptorom v mozgu, čím sa líši od referenčných alfa-2 agonistov.

Rilmenidín v priamej závislosti od dávky znižuje krvný tlak pri geneticky hypertenzných potkanoch. Použitie rilmenidínu nesprevádzajú centrálne neurofarmakologické účinky zvyčajne pozorované pri alfa-2 agonistoch, s výnimkou dávok vyšších ako antihypertenzívne dávky u zvierat. Sedatívny účinok na centrálnu nervovú sústavu sa ukazuje ako menej významný.

Farmakodynamické účinky

Toto odlíšenie medzi antihypertenzívnou účinnosťou a neurofarmakologickými účinkami bolo potvrdené aj u ľudí.

Antihypertenzívny účinok rilmenidínu na systolický a diastolický krvný tlak pri líhaní a vstávaní je priamo závislý od dávky. Antihypertenzívna účinnosť rilmenidínu bola potvrdená v terapeutických dávkach, 1 mg denne v jednej dávke alebo 2 mg denne rozdelených do dvoch dávok, v rámci dvojito zaslepených štúdií oproti placebu a komparátoru pri miernej až stredne závažnej arteriálnej hypertenzii. Táto účinnosť pretrváva celých 24 hodín a pri námahe. Dlhodobé štúdie tieto výsledky potvrdili bez vzniku tolerancie.

Dvojito zaslepené placebom kontrolované štúdie preukázali, že rilmenidín v dávke 1 mg denne neovplyvňuje bdelosť; výskyt nežiaducich účinkov (ospalosť, sucho v ústach, zápcha) sa nelíšil od pozorovaní v skupine s placebom.

Pri dávkovaní 2 mg denne dvojito zaslepené štúdie verzus komparátor alfa-2 agonista, ktorý bol podávaný v rovnakých hypotenzných dávkach preukázali, že výskyt nežiaducich účinkov a ich závažnosť je pri rilmenidíne signifikantne nižší.

* V terapeutických dávkach rilmenidín nepôsobí na kardiálne funkcie, nevedie k retencii vody a solí a nespôsobuje poruchy metabolickej rovnováhy:
* Rilmenidín si udržiava významnú antihypertenzívnu aktivitu 24 hodín po podaní s poklesom celkovej periférnej rezistencie bez zmien minútového objemu srdca. Kontraktilita a elektrofyziológia srdca tiež nie sú ovplyvnené.
* Ortostatická adaptácia ostáva väčšinou zachovaná, najmä u starších osôb, a tiež fyziologické prispôsobenie srdcovej frekvencie k námahe.
* Pri užívaní rilmenidínu nedochádza k zmenám prietoku krvi obličkami, glomerulárnej filtrácie, filtračnej frakcie alebo k zmenám vo funkcii obličiek.
* Rilmenidín neovplyvňuje glukózovú reguláciu u inzulín-dependentných, aj non-dependentných diabetických pacientov, nemení parametre lipidového metabolizmu.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Absorpcia

Absorpcia je:

* rýchla: maximálna plazmatická koncentrácia 3,5 ng/ml sa dosiahne za 1,5 až 2 hodiny po absorpcii jednorazovej dávky 1 mg rilmenidínu;
* úplná: absolútna biologická dostupnosť je 100 %, bez *first-pass* efektu;
* konzistentná: interindividuálne variácie sú mierne a súčasné požitie potravy nemení biologickú dostupnosť, pri odporúčaných terapeutických dávkach sa nemení rýchlosť absorpcie.

## Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je menšia ako 10 %, distribučný objem je 5 l/kg.

## Biotransformácia

Rilmenidín podlieha biotransformácii vo veľmi malej miere. Stopy metabolitov sa nachádzajú v moči a sú výsledkom hydrolýzy alebo oxidácie oxazolínového reťazca. Tieto metabolity nemajú α-2-agonistickú aktivitu.

## Eliminácia

Rilmenidín je vylučovaný hlavne obličkami: 65% podanej dávky sa vylučuje močom v nezmenenej forme. Renálny klírens predstavuje 2/3 z celkového klírensu.

Polčas eliminácie je 8 hodín a nemení sa zmenou dávky alebo po opakovanom podaní lieku. Doba trvania farmakologického účinku je dlhšia, antihypertenzívna účinnosť je výrazne trvalá 24 hodín po poslednej dávke u hypertenzívnych pacientov liečených dávkou 1 mg denne.

## Po opakovanom podaní sa dosiahne rovnovážny stav na 3. deň, plazmatické hladiny sú podľa výsledkov štúdie stabilné v priebehu 10 dní.

## Dlhodobý monitoring plazmatických hladín u hypertenzných pacientov (liečených počas 2 rokov) preukázal, že plazmatická koncentrácia rilmenidínu ostáva stabilná.

## Starší ľudia

## Farmakokinetické štúdie u pacientov vo veku viac než 70 rokov ukázali, že polčas eliminácie je 12 hodín.

## Porucha funkcie pečene

## Polčas eliminácie je 11 hodín.

### Porucha funkcie obličiek

### Vzhľadom na to, že eliminácia lieku je hlavne renálna, je pozorované spomalenie eliminácie úmerné stupňu poruchy funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší ako 15 ml/min) je polčas eliminácie približne 35 hodín.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe štúdií akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity/mutagenity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky na perinatálny a postnatálny vývoj (znížená pôrodná hmotnosť) sa pozorovali iba pri dávkach toxických pre matku.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza

krospovidón

kyselina stearová

mastenec

koloidný bezvodý oxid kremičitý

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30° C.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

28, 30, 60, 90 alebo 100 tabliet v blistrových baleniach (Al/Al).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. Držiteľ rozhodnutia O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

**8. Registračné číslo**

58/0717/10-S

**9. Dátum registrácie/ Dátum predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 8. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júla 2012

**10. Dátum poslednej revízie textu**

03/2021