

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rilmenidine Grindeks 1 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg rilmenidínu, čo zodpovedá 1,544 mg rilmenidinium-dihydrogen-fosfátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, okrúhle, dvojito vypuklé neobalené tablety. Priemer tablety je približne 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba arteriálnej hypertenzie u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 tableta denne (1 mg) užitá ako jednorazová dávka ráno.

Ak je odpoveď po 1 mesiaci liečby nedostatočná, dávkovanie sa môže zvýšiť na 2 tablety (2 mg) denne (1 tableta ráno a 1 tableta večer) tesne pred jedlom.

##### Starší pacienti a pacienti s diabetom

Vzhľadom na dobrú klinickú a biologickú znášanlivosť lieku Rilmenidine Grindeks je možné ho podávať starším hypertenzívnym pacientom a hypertenzívnym pacientom s diabetom.

##### Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <15 ml/min) je rilmenidín kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Liečba musí trvať neobmedzene dlhú dobu.

##### Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti, preto sa použitie rilmenidínu u detí neodporúča.

##### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná depresia.
- Závažná porucha funkcie obličiek – klírens kreatinínu <15 ml/min (pozri časť 5.2).
- Kombinácia so sultopridom (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri vysadení rilmenidínu sa má dávka znižovať postupne; liečba sa nikdy nesmie prerušiť náhle. Rovnako ako pri všetkých antihypertenzívach, Rilmenidine Grindeks musí byť podávaný pod pravidelným lekárskeym 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 u pacientov s bradykardiou alebo rizikovými faktormi vzniku bradykardie (napr. starší pacienti, pacienti so syndrómom chorého sínusu, atrioventrikulárnou blokádou, anamnézou srdcového zlyhávania, alebo akýkoľvek stav, keď je srdcová frekvencia udržiavaná nadmerným tonusom sympatiku). U týchto pacientov sa vyžaduje monitorovanie srdcovej frekvencie, najmä počas prvých 4 týždňov liečby.

Počas liečby sa neodporúča konzumácia alkoholu (pozri časť 4.5).

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

Z dôvodu novej ortostatickej hypotenzie majú byť starší pacienti upozornení na zvýšené riziko pádov.

Použitie rilmenidínu v kombinácii s inhibítormi MAO sa neodporúča (pozri časť 4.5).

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované súbežné použitie sa neodporúča (pozri časť 4.3)

*Sultoprid*

Zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií, najmä *torsades de pointes*.

Neodporúčané súbežné použitie (pozri časť 4.4)

*Alkohol (nápoje alebo pomocné látky)*

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok týchto látok. Zhoršené vedomie môže byť nebezpečné pre vedenie vozidiel a obsluhu strojov. Alkoholickým nápojom a liekom obsahujúcim alkohol je potrebné sa vyhnúť.

*Betablokátory (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) používané na liečbu srdcového zlyhávania*

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

*Oxybát sodný*

Zvýšenie depresie CNS. Znížená ostražitosť môže byť nebezpečná pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

*Inhibítory MAO*

Antihypertenzný účinok rilmenidínu môže byť čiastočne antagonizovaný.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

*Baklofén*

Zvýšený antihypertenzný účinok; krvný tlak musí byť monitorovaný a dávka antihypertenzného lieku v prípade potreby upravená.

#### *Betablokátory*

Ak sa liečba centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami náhle ukončí, môže dôjsť k významnému zvýšeniu krvného tlaku. Je potrebné vyvarovať sa náhleho ukončenia liečby centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami. Vyžaduje sa klinické sledovanie.

#### *Lieky indukujúce torsades de pointes (okrem sultopridu)*

- antiarytmiká triedy Ia (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid);
- antiarytmiká triedy III (amiodarón, dofetilid, ibutilid, sotalol);
- niektoré neuroleptiká: fenotiazíny (chlórpromazín, levomepromazín, tioridazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, tiaprid), butyrofenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid);
- iné lieky: bepridil, cisaprid, difemanil, intravenózne erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacin, pentamidín, intravenózne spiramycín, intravenózne vinkamín.

Zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií, najmä *torsade de pointes*. Klinické a elektrokardiografické monitorovanie.

#### *Tricyklické antidepresíva*

Antihypertenzný účinok rilmenidínu môže byť čiastočne antagonistovaný.

#### *Iné antihypertenzíva*

Zosilnenie hypotenzného účinku. Zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

#### Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť

##### *Alfablokátory*

Zosilnenie hypotenzného účinku. Zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

##### *Amifostín*

Zvýšený antihypertenzný účinok.

#### *Kortikosteroidy, tetrakozaktid (podaný systémovo) (okrem hydrokortizónu používaného ako substitučná liečba Addisonovej choroby)*

Znížený antihypertenzný účinok (retencia tekutín/sodíka spôsobená kortikosteroidmi).

#### *Neuroleptiká, antidepresíva – imipramín*

Zvýšený antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie (kumulatívny účinok).

#### *Iné antidepresíva: deriváty morfinu (analgetiká, antitusiká a substitučná liečba), benzodiazepíny, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, hypnotiká, neuroleptiká, sedatívne antagonisty |H1-histamínových receptorov, sedatívne antidepresíva (amitriptylín, doxepín, mianserín, mirtazapín, trimipramín), iné centrálne pôsobiace antihypertenzíva, baklofén, talidomid, pizotifén, indoramín*

Zvýšenie depresie CNS. Zhoršené vedomie môže byť nebezpečné pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití rilmenidínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Rilmenidine Grindeks počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa rilmenidín/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie rilmenidínu/metabolitov do mlieka.

Riziko pre dojčených novorodencov/deti nemožno vylúčiť. Rilmenidine Grindeks sa nemá počas dojčenia používať.

#### Fertilita

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

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

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci vzhľadom na to, že častý nežiaduci účinok je ospalosť, pacienti majú byť poučení, že ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Počas kontrolovaných štúdií s dávkami 1 mg raz denne bol výskyt nežiaducich účinkov porovnateľný s placebom.

V dávkach 2 mg rilmenidínu denne kontrolované porovnávacie štúdie s klonidínom (0,15 až 0,30 mg/deň) alebo alfametyldopou (500 až 1000 mg/deň) preukázali, že výskyt nežiaducich účinkov bol významne nižší u rilmenidínu ako u klonidínu alebo alfametyldopy.

##### *Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov*

Nasledujúce nežiaduce účinky alebo udalosti boli hlásené a klasifikované podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
		Depresia
		Nespavosť
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalosť
		Bolesť hlavy
		Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Neznáme	Bradykardia
Poruchy ciev	Časté	Chlad v perifériách
	Menej časté	Návaly horúčavy
		Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť v hornej časti brucha
		Sucho v ústach
		Hnačka
		Zápcha
	Menej časté	Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Svrbenie
		Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové spazmy
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Sexuálna dysfunkcia
	Časté	Asténia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava
	Opuch

#### 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](#).

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Údaje týkajúce sa nadmernej absorpcie rilmenidínu sú veľmi obmedzené. Medzi najpravdepodobnejšie príznaky, ktoré možno očakávať, patrí výrazná hypotenzia a zhoršená bdelosť.

#### Liečba

Liečba predávkovania musí byť symptomatická. V prípade zjavnej hypotenzie môže odporúčaná liečba zahŕňať použitie sympatomimetík spolu s výplachom žalúdka. Rilmenidine Grindeks je iba slabodiallyzovateľný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva. Antiadrenergické liečiva s centrálnym účinkom. Agonisty imidazolínových receptorov, ATC kód: C02AC06

#### Mechanizmus účinku

Rilmenidín, oxazolín s antihypertenznými vlastnosťami, pôsobí na miechové ako aj na periférne vazomotorické štruktúry. Rilmenidín vykazuje vyššiu selektivitu pre I<sub>1</sub> „imidazolínové“ receptory ako pre alfa-2 adrenergické receptory v mozgu, čím sa odlišuje od referenčných alfa-2 agonistov.

U geneticky hypertenzných potkanov má rilmenidín od dávky závislý antihypertenzný účinok.

Rilmenidín je spojený s centrálnymi neurofarmakologickými účinkami, ktoré sa zvyčajne pozorujú u alfa-2 agonistov len pri dávkach vyšších ako antihypertenzívna dávka u zvierat. Najmä centrálny sedatívny účinok sa javí ako menej výrazný.

#### Farmakodynamické účinky

Táto disociácia medzi antihypertenzným účinkom a neurofarmakologickými účinkami sa potvrdila aj u ľudí. Rilmenidín vykazuje od dávky závislý antihypertenzný účinok na systolický a diastolický krvný tlak v ľahu aj v stoji. Dvojito zaslepené placebo a referenčným liekom kontrolované štúdie preukázali antihypertenznú účinnosť terapeutických dávok rilmenidínu (1 mg raz denne alebo 2 mg denne v dvoch rozdelených dávkach) pri miernej až stredne závažnej hypertenzii. Táto účinnosť je zachovaná počas celých 24 hodín a pri cvičení. Tieto výsledky sa potvrdili dlhodobo, bez vzniku tolerancie.

Dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie preukázali, že rilmenidín v dávke 1 mg denne neovplyvnil výsledky testov pozornosti; výskyt nežiaducich účinkov (ospalosť, sucho v ústach, zápcha) bol podobný ako pri placebe.

Dvojito zaslepené porovnávacie štúdie s referenčným alfa-2-agonistom (podávaným v ekvivalentných hypotenzných dávkach) preukázali, že výskyt a závažnosť uvedených nežiaducich účinkov boli pri rilmenidíne v dávke 2 mg denne významne nižšie v intenzite a frekvencii.

- Rilmenidín podávaný v terapeutických dávkach nemá vplyv na kardiálne funkcie, nespôsobuje retenciu sodíku/tekutín a nenarušuje metabolickú rovnováhu.
- Rilmenidín si zachováva významnú antihypertenznú účinnosť 24 hodín po podaní, zo znížením celkovej periférnej rezistencie, ale bez zmeny srdcového výdaja. Nedochádza k ovplyvneniu indexov elektrofyziológie srdca a kontraktility.
- Rilmenidín neovplyvňuje adaptáciu na ortostatický stres, najmä u starších pacientov, ani fyziologickú adaptáciu srdcovej frekvencie pri námahe.

- Rilmenidín nevyvoláva zmeny prietoku krvi obličkami, glomerulárnej filtrácie či filtračnej frakcie, ani nepozmeňuje funkciu obličiek.
- Rilmenidín neovplyvňuje metabolizmus glukózy, u inzulín dependentných aj non-dependentných diabetikov, a 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 efektu prvého prechodu pečeňou;
- pravidelná: interindividuálna variabilita je nízka a súbežné požitie s jedlom neovplyvňuje biologickú dostupnosť; pri odporúčaných terapeutických dávkach nedochádza k žiadnym zmenám v absorpčných hladinách.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je nižšia ako 10 %. Distribučný objem je 5 l/kg.

### Biotransformácia

Rilmenidín sa iba veľmi slabo metabolizuje. Metabolity sa v stopových množstvách zistili v moči. Sú výsledkom hydrolýzy alebo oxidácie oxazolínového kruhu. Tieto metabolity sú bez žiadneho alfa-2 agonistického účinku.

### Eliminácia

Rilmenidín sa vylučuje hlavne obličkami: 65 % podanej dávky sa vylučuje močom v nezmenenej forme. Renálny klírens predstavuje dve tretiny celkového klírnsu.

Polčas eliminácie je 8 hodín a nie je ovplyvnený podanou dávkou ani opakovaným podávaním.

Farmakologický účinok trvá dlhšie – udržanie signifikantného antihypertenzného účinku 24 hodín po podaní poslednej dávky – u hypertenzných pacientov liečených dávkou 1 mg denne.

Pri opakovanom podávaní sa rovnovážny stav dosiahne po 3 dňoch; štúdia plazmatických hladín ukázala, že zostávajú stabilné počas 10 dní.

Dlhodobé monitorovanie plazmatických hladín u hypertenzných pacientov (liečených 2 roky) preukázalo, že plazmatické hladiny rilmenidínu zostávajú stabilné.

### Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie s pacientami staršími ako 70 rokov preukázali 12-hodinový polčas eliminácie.

### Porucha funkcie pečene

Polčas eliminácie je 11 hodín.

### Porucha funkcie obličiek

V dôsledku eliminácie liečiva hlavne obličkami sa pozoruje zníženie rýchlosti eliminácie úmerné závažnosti renálnej insuficiencie. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 15 ml/min) je polčas eliminácie približne 35 hodín.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálna neletálna dávka lieku podaná hlodavcom bola cca 4 000 až 5 500-krát vyššia ako jedna perorálna terapeutická dávka podaná človeku. Hlavnými príznakmi intoxikácie boli známky poškodenia centrálného nervového systému (krče). Boli závislé od dávky a najviac zaznamenateľné v letálnej dávke alebo v dávke jej blízkej.

Štúdie na opakovanú toxicitu u hlodavcov, psov a opíc neukázali oslabenie funkcie exkretčných orgánov alebo priame patologické poškodenie akéhokoľvek orgánu v dávkach do 1 mg/kg/deň alebo pri podaní 30-násobku jednej terapeutickej perorálnej dávky podanej človeku. Liek nepredstavoval

embryotoxické a teratogénne riziko v dávkach ekvivalentných 250-násobku terapeutickje perorálnej dávky podanej človeku.

Testy, ktoré sa uskutočnili s cieľom vyhodnotiť účinok rilmenidínu na fertilitu, reprodukčnú funkciu a perinatálne a postnatálne správanie u mladých potkanov, nepreukázali škodlivé účinky po podaní vysokých dávok (2,5 až 5 mg/kg perorálne).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón typ B  
mastenec  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC blistre z hliníkovej fólie obsahujúce 30, 60 alebo 90 tabliet v papierovej škatuľke.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

58/0135/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024