

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rilmenidine Grindeks, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 1 mg rylmenidyny, co odpowiada 1,544 mg rylmenidyny diwodorofosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki. Średnica tabletki wynosi około 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 tabletką na dobę (1 mg) w pojedynczej dawce, rano.

Jeżeli po miesiącu leczenia nie uzyska się normalizacji wartości ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć 2 tabletek (2 mg) na dobę (1 tabletką rano i 1 tabletką wieczorem) przyjmowanych bezpośrednio przed posiłkiem.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci z cukrzycą

Ze względu na dobrą tolerancję biologiczną i kliniczną produktu leczniczego Rilmenidine Grindeks może być on stosowany u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeżeli klirens kreatyniny jest większy niż 15 mL/min, modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Nie należy stosować rylmenidyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <15 mL/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Leczenie należy kontynuować przez nieokreślony czas.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania rylmenidyny u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka depresja.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/min) (patrz punkt 5.2).
- Jednoczesne stosowanie sultoprydu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas odstawiania rylmenidyny, dawkę należy zmniejszać stopniowo; leczenia nigdy nie należy przerywać nagle.

Tak jak wszystkie leki hipotensyjne, u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego), produkt leczniczy Rilmenidine Grindeks powinien być podawany pod stałą kontrolą lekarską.

Z powodu ryzyka zmniejszenia częstości akcji serca i wywołania bradykardii podczas przyjmowania rylmenidyny, należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z bradykardią lub z czynnikami ryzyka bradykardii (np. u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym, z wcześniej ujawnioną niewydolnością serca lub innym stanem, w którym częstość akcji serca jest uwarunkowana nadmierną aktywacją układu współczulnego). U tych pacjentów jest uzasadnione kontrolowanie częstości akcji serca, zwłaszcza podczas pierwszych 4 tygodni terapii.

Nie zaleca się spożywania alkoholu w trakcie leczenia (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z beta-adrenolitykami stosowanymi przy niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol) (patrz punkt 4.5).

Z powodu możliwego wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, pacjentów w podeszłym wieku należy ostrzec przed zwiększonym ryzykiem upadków.

Nie zaleca się stosowania rylmenidyny w skojarzeniu z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z oksybatem sodu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Sultopryd

Zwiększone ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Skojarzenia niezalecane (patrz punkt 4.4)

Alkohol (napoje lub substancje pomocnicze)

Alkohol zwiększa działanie sedacyjne tych substancji. Zaburzenie czujności może mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Beta-adrenolityki (bisoprolol, karwedylol, metoprolol) stosowane w leczeniu niewydolności serca

Ośrodkowe zmniejszenie napięcia współczulnego i działanie rozszerzające naczynia leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może być szkodliwe u pacjentów z niewydolnością serca leczonych beta-adrenolitykami i lekami rozszerzającymi naczynia.

Oksybat sodu

Zwiększona depresja ośrodkowego układu nerwowego. Zmniejszona czujność może sprawić, że prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn stanie się niebezpieczne.

Inhibitory MAO

Działanie przeciwnadciśnieniowe rylmenidyny może być częściowo antagonizowane.

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Baklofen

Zwiększenie działania przeciwnadciśnieniowego; należy monitorować ciśnienie krwi i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Beta-adrenolityki

Wyraźny wzrost ciśnienia tętniczego w przypadku nagłego odstawienia działającego ośrodkowo leku przeciwnadciśnieniowego. Należy unikać nagłego odstawienia działającego ośrodkowo leku przeciwnadciśnieniowego. Należy przeprowadzić obserwację kliniczną.

Leki powodujące torsade de pointes (oprócz sultoprydu):

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, sotalol);
- niektóre neuroleptyki: fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd);
- inne leki: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, spiramycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie.

Zwiększone ryzyko arytmii komorowych, zwłaszcza zaburzeń *torsade de pointes*. Zaleca się monitorowanie kliniczne i elektrokardiograficzne.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Działanie przeciwnadciśnieniowe rylmenidyny może być częściowo antagonizowane.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Skojarzenia produktów leczniczych, które należy rozważyć

Alfa-adrenolityki

Nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Amifostyna

Zwiększenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne) (oprócz hydrokortyzonu stosowanego w terapii zastępczej w chorobie Addisona)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie płynów/sodu spowodowane przez kortykosteroidy).

Neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne - imipramina

Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe i ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie kumulacyjne).

Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy: pochodne morfiny (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i leki stosowane w substytucyjnej terapii opioidowej), pochodne benzodiazepiny, anksjolityki inne niż pochodne benzodiazepiny, leki nasenne, neuroleptyki, antagoniści receptora

histaminowego H1 o działaniu uspokajającym, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trimipramina), inne działające ośrodkowo leki przeciwnadciśnieniowe, baklofen, talidomid, pizotifen, indoramina.

Zwiększone działanie hamujące ośrodkowy układ nerwowy. Zaburzenie koncentracji może niebezpiecznie wpływać na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania rylmenidyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Rilmenidine Grindeks podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rylmenidyna/ metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/ toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie rylmenidyny/metabolitów do mleka.

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią noworodków lub niemowląt. Nie należy stosować produktu leczniczego Rilmenidine Grindeks podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania działania na rozrodczość u szczurów nie wykazały wpływu rylmenidyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ponieważ jednak senność jest częstym działaniem niepożądanym, należy poinformować pacjentów, że może ona wpływać na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas kontrolowanych badań, po podaniu 1 mg na dobę w dawce pojedynczej, częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do częstości obserwowanej po podaniu placebo.

W kontrolowanych badaniach porównawczych rylmenidyny w dawce 2 mg raz na dobę w porównaniu z klonidyną (0,15 do 0,30 mg/dobę) lub alfa-metylodopą (500 do 1000 mg/dobę) wykazano, że częstość wystąpienia działań niepożądanych rylmenidyny była znacząco mniejsza niż częstość obserwowana w przypadku klonidyny lub alfa-metylodopy.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

Poniższe zgłoszone działania lub zdarzenia niepożądane zostały uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk

		Depresja
		Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność
		Ból głowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Palpitacje
	Nieznana	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uczucie zimna w kończynach
	Niezbyst często	Uderzenia gorąca
		Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból w górnej części brzucha
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej
		Biegunka
		Zaparcia
	Niezbyst często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
		Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenie czynności seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
		Zmęczenie
		Obrzęk

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Dane dotyczące spożycia dużych ilości rylmenidyny są bardzo ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami mogą być: znaczne niedociśnienie i zaburzenia uwagi.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe. Oprócz wykonania płukania żołądka, w przypadku znacznego niedociśnienia można zalecić leczenie sympatykomimetykami. Produkt leczniczy Rilmenidine Grindeks jest w małym stopniu usuwany z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hipotensyjne, adrenolityczne, działające ośrodkowo. Agoniści receptora imidazolinowego, kod ATC: C02AC06.

Mechanizm działania

Rylmenidyna, oksazolina o właściwościach hipotensyjnych, działająca w ośrodkach wazomotorycznych zarówno rdzenia przedłużonego jak i obwodowych. Rylmenidyna wykazuje większą selektywność w stosunku do receptorów imidazolowych (I_1) niż do mózgowych receptorów alfa-2-adrenergicznych, co odróżnia ją od leków z grupy agonistów receptorów alfa-2. Rylmenidyna wykazuje zależne od dawki działanie hipotensyjne u szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym. Działanie rylmenidyny jest związane z efektem neurofarmakologicznym, który zwykle obserwuje się w przypadku alfa-2-agonistów, tylko w dawkach powyżej dawki przeciwnadciśnieniowej u zwierząt. W szczególności ośrodkowe działanie sedatywne wydaje się mniej nasilone.

Działanie farmakodynamiczne

Rozbieżność między działaniem hipotensyjnym i efektem neurofarmakologicznym została potwierdzona u ludzi. Rylmenidyna wykazuje działanie hipotensyjne zależne od dawki, zarówno w odniesieniu do ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego, u pacjentów w pozycji leżącej i stojącej. Badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanej za pomocą placebo i produktu referencyjnego, wykazały, że rylmenidyna w dawkach terapeutycznych (1 mg raz na dobę lub 2 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych) wykazuje skuteczne działanie hipotensyjne u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne i umiarkowane. Skuteczność ta utrzymuje się przez cały okres 24 godzin i podczas wysiłku. Wyniki te zostały potwierdzone w badaniach długoterminowych, bez rozwoju tolerancji.

Kontrolowane za pomocą placebo badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazały, że rylmenidyna w dawce 1 mg na dobę nie ma wpływu na zdolność koncentracji; częstość występowania działań niepożądanych (senność, suchość w jamie ustnej, zaparcia) była podobna do tej w grupie otrzymującej placebo.

Kontrolowane za pomocą produktu referencyjnego, alfa-2-agonisty (podawanego w dawkach o równoważnym działaniu hipotensyjnym) badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazały, że podczas stosowania rylmenidyny w dawce 2 mg na dobę częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych były znacznie mniejsze, pod względem intensywności i częstości.

- W dawkach terapeutycznych rylmenidyna nie wpływa na czynność serca, nie powoduje retencji sodu/ płynów, nie zaburza równowagi metabolicznej.
- Rylmenidyna utrzymuje znaczące działanie hipotensyjne przez 24 godziny po podaniu, ze zmniejszeniem całkowitym oporów obwodowych, ale nie ma wpływu na pojemność wyrzutową serca. Elektrofizjologiczne parametry serca i kurczliwość serca nie ulegają zmianie.
- Rilmenidyna nie wpływa na adaptację do stresu ortostatycznego, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, ani na fizjologiczną adaptację częstości akcji serca podczas wysiłku. Rylmenidyna nie zaburza przepływu nerkowego, przesączania kłębuszkowego i frakcji filtracyjnej i nie wpływa na czynność nerek.
- Rylmenidyna nie wpływa na procesy regulacji węglowodanowej, zarówno u chorych na cukrzycę insulinozależną lub insulinoniezależną oraz nie wpływa na gospodarkę lipidową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest:

- szybkie: maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 3,5 ng/mL występuje po 1,5 - 2 godzinach po podaniu pojedynczej dawki 1 mg rylmenidyny;
- całkowite: dostępność biologiczna wynosi 100%, brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę;
- stałe: zmienność międzyosobnicza jest niewielka, zaś przyjmowanie z posiłkiem nie wpływa na biodostępność; szybkość wchłaniania nie zmienia się przy zalecanych dawkach terapeutycznych.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami jest mniejszy niż 10%. Objętość dystrybucji wynosi 5 L/kg.

Metabolizm

Rylmenidyna tylko w niewielkim stopniu podlega metabolizmowi. Śladowe ilości metabolitów mogą pojawić się w moczu. Są to produkty hydrolizy lub utleniania pierścienia oksazolinowego. Metabolity nie wykazują działania agonistycznego na receptory alfa-2 adrenergiczne.

Eliminacja

Rylmenidyna jest wydalana głównie przez nerki: 65% podanego produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy wynosi 2/3 całkowitego klirensu.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8 godzin, niezależnie od dawki czy zastosowania wielokrotnych dawek. Czas trwania działania farmakologicznego był dłuższy - utrzymując znaczącą aktywność przeciwnadciśnieniową 24 godziny po podaniu ostatniej dawki - u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących dawkę 1 mg na dobę. Po podaniu wielokrotnym stan stacjonarny osiąga się od 3. dnia; badanie stężenia leku w osoczu przez 10 dni wykazało, że utrzymuje się ono na stałym poziomie.

Długotrwała kontrola stężenia produktu leczniczego w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (leczenie trwające 2 lata) wykazało, że stężenie rylmenidyny w osoczu pozostaje na stałym poziomie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne wykazały, że okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 12 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 11 godzin.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ eliminacja produktu leczniczego odbywa się głównie przez nerki, jest ona zmniejszona proporcjonalnie do nasilenia zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/min), okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 35 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Maksymalna bezpieczna dawka podana gryzoniom była około 4000 do 5500 razy większa niż jedna doustna dawka terapeutyczna podana człowiekowi. Głównymi objawami zatrucia były objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (drgawki). Były one zależne od dawki i w większości wykrywalne w dawce śmiertelnej lub dawce zbliżonej do śmiertelnej.

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu u gryzoni, psów i małp nie wykazały pogorszenia w funkcjonowaniu narządów wydalniczych ani bezpośredniego patologicznego uszkodzenia jakiegokolwiek narządu w dawkach do 1 mg/kg/dobę lub 30-krotności doustnej dawki terapeutycznej podawanej człowiekowi. Produkt leczniczy nie był związany z żadnym ryzykiem embriotoksycznym

i teratogennym w dawkach równoważnych 250-krotności terapeutycznej dawki doustnej podawanej człowiekowi.

Badania, które przeprowadzono w celu oceny wpływu rylmenidyny na płodność, funkcje rozrodcze oraz zachowanie okołoporodowe i poporodowe u młodych szczurów, nie wykazały szkodliwych skutków po podaniu dużych dawek (2,5 do 5 mg/kg jako dawki doustne).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza, mikrokrystaliczna

Krospowidon (typ B)

Talk

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 30, 60 lub 90 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa

tel.: + 371 67083205

faks: + 371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**