

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Taruza 1 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1 mg rilmenidinu (jako rilmenidin-fosfát).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.
Tablety jsou bílé, bikonvexní, kulaté, o průměru 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně (1 mg) užitá ráno v jedné dávce.
Pokud je po jednom měsíci účinek léčby nedostačující, je možno zvýšit dávkování na 2 tablety denně (2 mg) podané ve dvou dávkách (1 tableta ráno a 1 tableta večer) užitě na začátku jídla.
Léčba má být dlouhodobá.

Starší pacienti a pacienti s diabetem

U starších hypertoniků a hypertoniků s diabetem není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, je-li clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min, není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se použití rilmenidinu u dětí nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek nesmí být použit v následujících případech:

- 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

- Nepřerušujte léčbu rilmenidinem najednou, ale snižujte dávkování postupně.
- Stejně jako u všech antihypertenziv má být léčba rilmenidinem pod pravidelným lékařským dohledem u pacientů, kteří v nedávné době prodělali vaskulární příhodu (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu).
- Vzhledem k riziku snížení srdeční frekvence a vzniku bradykardie po užití rilmenidinu je zahájení léčby třeba pečlivě zvážit, zvláště u pacientů s již existující bradykardií nebo rizikovými faktory pro vznik bradykardie (např. u starších pacientů, u pacientů se sick sinus syndromem, AV bloádou, srdečním selháním v anamnéze, nebo jakýkoliv stav, kdy je srdeční frekvence udržována nadměrným tonem sympatiku). U těchto pacientů je monitorování srdeční frekvence, zvláště v prvních 4 týdnech léčby, odůvodněné.
- Konzumace alkoholu v průběhu léčby se nedoporučuje (viz bod 4.5).
- Použití rilmenidinu v kombinaci s beta-blokátory používanými k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) se nedoporučuje (viz bod 4.5).
- Použití rilmenidinu v kombinaci s inhibitory MAO se nedoporučuje (viz bod 4.5).
- Vzhledem k možnosti ortostatické hypotenze mají být starší pacienti upozorněni na zvýšené riziko pádu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace současného použití (viz bod 4.3)

Sultoprid

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

Nedoporučené současné použití (viz bod 4.4)

Alkohol

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

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

Centrální snížení tonu sympatiku a vasodilatační účinek centrálně působících antihypertenziv může být škodlivé v případech srdečního selhání, které je léčeno beta-blokátory a vasodilatancii.

Inhibitory MAO

Antihypertenzivní účinek rilmenidinu může být částečně antagonistován.

Současné použití vyžadující zvláštní opatrnost

Baklofen

Zvýšený antihypertenzivní účinek, krevní tlak musí být monitorován a dávka antihypertenzivního léku má být v případě potřeby upravena.

Beta-blokátory

V případě, že je léčba centrálně působícím antihypertenzivem náhle ukončena, může dojít k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku. Proto je nutné vyvarovat se náhlého přerušení léčby centrálně působícím antihypertenzivem. Klinické monitorování je nutné.

Přípravky vyvolávající torsades 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);
- ostatní léky: bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, spiramycin i.v., vinkamin i.v.

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

Tricyklická antidepresiva

Antihypertenzivní účinek rilmenidinu může být částečně antagonizován.

Ostatní antihypertenziva

Zesílení hypotenzního účinku. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Současné použití, které vyžaduje zvláštní pozornost

Alfa-blokátory

Zesílení hypotenzního účinku. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Amifostin

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové) (kromě hydrokortisonu užívaného jako substituční terapie u 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 antihypertenzní léky, 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 rilmenidinu 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. Přípravek Taruza se během kojení nemá užívat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné specifické studie na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přesto s ohledem na to, že ospalost je častým nežádoucím účinkem, mají být pacienti opatrní při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

V dávce 1 mg podávané jednou denně během kontrolovaných studií byl výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky nebo příhody byly hlášeny a jsou řazeny podle následující frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému 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
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest horní části břicha
		Sucho v ústech
		Průjem
		Zácpa
	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus
		Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Svalové spazmy
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

O předávkování jsou velmi omezené údaje. V případě předávkování by nejvíce očekávanými příznaky byly hypotenze a poruchy pozornosti.

Opatření

Léčba musí být symptomatická. Spolu s výplachem žaludku může doporučená léčba zahrnovat použití sympatomimetik v případě výrazné hypotenze.

Rilmenidin je slabě dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, agonisté imidazolinového receptoru;
ATC skupina: C02AC06.

Rilmenidin je oxazolin s antihypertenzními vlastnostmi působící periferně i centrálně. Rilmenidin vykazuje vyšší selektivitu k I₁ imidazolinovým receptorům v prodloužené míše než k alfa-2-adrenergním receptorům, čímž se odlišuje od referenčních alfa-2-agonistů.

U laboratorních potkanů s kongenitální hypertenzí je antihypertenzní účinek rilmenidinu závislý na dávce. Rilmenidin nenavozuje centrální neurofarmakologické účinky obvykle pozorované u alfa-2-agonistů, s výjimkou dávek vyšších než antihypertenzní dávky u zvířat. Zejména sedativní účinek je výrazně nižší.

Toto odlišení mezi antihypertenzní účinností a neurofarmakologickými účinky bylo potvrzeno i u člověka.

Antihypertenzní účinek rilmenidinu na systolický a diastolický krevní tlak vleže i ve stoje je v přímé závislosti na dávce. Antihypertenzní účinnost rilmenidinu byla potvrzena v terapeutických dávkách (1 mg denně v jedné dávce nebo 2 mg denně ve dvou dávkách) v rámci dvojité slepých studií proti placebo a referenčním přípravkům u mírné až středně těžké arteriální hypertenze. Účinek trvá po celých 24 hodin. Dlouhodobé studie potvrdily dlouhodobou účinnost rilmenidinu bez rizika vzniku tolerance.

Dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie prokázaly, že rilmenidin v dávce 1 mg/den neovlivňuje bdělost. Výskyt nežádoucích účinků (ospalost, sucho v ústech, zácpa) se neliší od placeba.

Dvojitě zaslepené studie versus referenční alfa-2-agonista, který byl podáván v ekvipotentních dávkách prokázaly, že výskyt nežádoucích účinků a jejich závažnost byl u rilmenidinu v dávce 2 mg/den signifikantně nižší.

V terapeutických dávkách rilmenidin neovlivňuje srdeční funkce, nevede k retenci vody a sodíku a nenarušuje metabolickou rovnováhu:

- Rilmenidin vykazuje významnou antihypertenzní účinnost po celých 24 hodin po podání s poklesem celkové periferní rezistence bez změny minutového objemu. Srdeční kontraktilita a elektrofyziologie nejsou rovněž ovlivněny.
- Rilmenidin neovlivňuje ortostatiku, zejména u starších osob, stejně tak fyziologické přizpůsobení se srdeční frekvence nárůstu.
- Při užívání rilmenidinu nedochází ke změnám průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace nebo filtrační frakce.

- Rilmenidin neovlivňuje glukózový metabolismus u diabetiků (inzulin-dependentních i non-dependentních), nemění parametry lipidového metabolismu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je:

- Rychlá: maximální plazmatické koncentrace (3,5 ng/ml) je dosaženo během 1,5 až 2 hodin po absorpci 1 mg dávky přípravku.
- Celková: absolutní biologická dostupnost je 100 %, bez first-pass efektu.
- Pravidelná: interindividuální variabilita je mírná. Současné požití potravy nemění biologickou dostupnost. Při doporučených terapeutických dávkách nekolísá úroveň absorpce.

Distribuce

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

Biotransformace

Rilmenidin je velmi mírně metabolizován. Stopy inaktivních metabolitů se nachází v moči a jsou výsledkem hydrolýzy nebo oxidace oxazolinového kruhu. Tyto metabolity nemají α -2-agonistickou aktivitu.

Eliminace

Rilmenidin je vylučován hlavně ledvinami: 65 % podané dávky je vylučováno močí v nezměněné formě. Renální clearance představuje 2/3 z celkové clearance.

Eliminační poločas je 8 hodin a nemění se se změnou dávky nebo po opakovaném požití léku.

Farmakologický účinek je delší, antihypertenzní účinnost je výrazně trvalá 24 hodin po poslední dávce u hypertenzních pacientů léčených 1 mg denně.

Po opakovaném podání

Stabilního stavu je dosaženo po 3. dni, plazmatické hladiny jsou podle výsledků studie stabilní po 10. dni léčby.

Dlouhodobý monitoring plazmatických hladin

Plazmatická koncentrace přípravku zůstává stabilní u hypertenzních pacientů léčených po dobu 2 let.

Starší pacienti

Farmakokinetické studie u pacientů 70letých a starších prokázaly, že eliminační poločas je 12 hodin.

Porucha funkce jater

Eliminační poločas je 11 hodin.

Porucha funkce ledvin

Jelikož je eliminace produktu hlavně renální, u těchto pacientů je pozorováno zpomalení eliminace korelující s clearance kreatininu. U pacientů se závažným renálním selháním (clearance kreatininu nižší než 15 ml/min) je eliminační poločas přibližně 35 hodin

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Maximální neletální dávka přípravku podaná hlodavcům byla cca 4 000 až 5 500× vyšší než jedna perorální terapeutická dávka podaná člověku. Hlavními příznaky intoxikace byly známky poškození centrálního nervového systému (křeče). Byly závislé na dávce a nejvíce zaznamatelné v dávce letální nebo v dávce jí blízké.

Studie na opakovanou toxicitu u hlodavců, psů a opic neprokázaly oslabení funkce exkrečních orgánů nebo přímé patologické poškození jakéhokoliv orgánu v dávkách do 1mg/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 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

silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (obsahující mikrokrystalickou celulózu a bezvodý koloidní oxid křemičitý)
krospovidon typu B
kyselina stearová
mastek
koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: 15, 30 a 90 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistrech.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/139/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 6. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 6. 2022