

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TENAXUM 1 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dihidrogenofosfat de rilmenidină

Un comprimat conține dihidrogenofosfat de rilmenidină 1,544 mg corespunzător la rilmedinină 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 47 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate albe, biconvexe, inscripționate cu "H" pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 1 comprimat TENAXUM (1 mg rilmenidină) pe zi, dimineața.

Dacă tensiunea arterială nu este controlată adecvat după o lună de tratament, doza poate fi crescută la 2 comprimate TENAXUM (2 mg rilmenidină) pe zi, în 2 prize (dimineața și seara), în timpul mesei.

În caz de insuficiență renală, când clearance-ul creatininei este mai mare de 15 ml/min, nu este necesară modificarea dozei.

Ca un rezultat al bunei acceptabilități clinice și biologice, TENAXUM poate fi administrat atât la pacienți vârstnici, cât și la pacienți diabetici hipertensivi.

Se recomandă administrarea TENAXUM timp îndelungat.

Deși nu a fost raportat fenomen de rebound (de reapariție a simptomelor de hipertensiune arterială), la pacienții la care tratamentul trebuie întrerupt, doza va fi scăzută progresiv.

În absența datelor clinice, nu se recomandă administrarea TENAXUM la copii.

4.3 Contraindicații

Acest medicament nu trebuie utilizat niciodată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- depresie severă;
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 15 ml/min);
- în combinație cu sultopridă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu este recomandată întreruperea bruscă a tratamentului iar doza trebuie scăzută progresiv.

La pacienții cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral recent, precum toate medicamentele antihipertensive, administrarea TENAXUM necesită monitorizare medicală periodică.

Din cauza riscului rilmenidinei de a reduce frecvența cardiacă și de a declanșa bradicardia, inițierea tratamentului trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu bradicardie existentă sau cu factori de risc pentru apariția bradicardiei (de exemplu, la pacienții vârstnici, pacienții cu sindromul sinusului bolnav, bloc AV, insuficiență cardiacă pre-existentă, sau care prezintă orice afecțiune în care frecvența cardiacă este menținută de un tonus simpatic excesiv). Monitorizarea frecvenței cardiace, în special în primele 4 săptămâni de tratament, este justificată la acești pacienți.

În timpul tratamentului nu se recomandă consumul de băuturi alcoolice (vezi pct. 4.5).

Asocierea dintre rilmenidină și beta-blocante utilizate în insuficiența cardiacă (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Asocierea dintre rilmenidină și inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Din cauza posibilității apariției hipotensiunii arteriale ortostatice, pacienții vârstnici trebuie avertizați asupra riscului crescut de căderi.

Din cauza prezenței lactozei, pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de lactază Lapp nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

- Sultopridă

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

- Alcool

Alcoolul crește efectul sedativ al acestor substanțe. Afectarea atenției poate face ca **conducerea vehiculelor** și folosirea utilajelor să devină periculoase. Băuturile alcoolice și medicamentele care conțin alcool trebuie evitate.

- Beta-blocante utilizate în insuficiența cardiacă (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)

Reducerea centrală a tonusului simpatic și efectul vasodilatator al agenților antihipertensivi cu acțiune centrală pot fi dăunătoare pacienților cu insuficiență cardiacă și care se află sub tratament cu beta-blocante și vasodilatatoare.

- Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

Acțiunea antihipertensivă a rilmenidinei poate fi parțial antagonizată.

Asocieri care necesită precauție în utilizare

- Baclofen

Crește efectul antihipertensiv. Valorile tensiunii arteriale trebuie monitorizate și dozajul agentului antihipertensiv trebuie ajustat dacă este necesar.

- Beta-blocante

Creștere marcată a valorilor tensiunii arteriale în cazul întreruperii bruște a tratamentului cu un agent antihipertensiv central.

Se va evita întreruperea bruscă a tratamentului cu un agent antihipertensiv central. Monitorizarea clinică este necesară.

- Medicamente care induc torsada vârfurilor (cu excepția sultopridei)

- antiaritmice clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- antiaritmice clasa III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, sotalol);
- anumite neuroleptice: fenotiazine (clorpromazină, levopromazină, tioridazină), benzamide (amisulpidă, sulpiridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă);
- alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, spiramicină i.v., vincamină i.v.

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor.

Monitorizare clinică și electrocardiografică.

- Antidepresive triciclice

Activitatea antihipertensivă a rilmenidinei poate fi parțial antagonizată.

-Alte antihipertensive

Potențarea efectului antihipertensiv. Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

Asocieri care trebuie luate în considerare

- Alfa-blocante

Potențarea efectului antihipertensiv. Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

- Amifostină

Efect antihipertensiv crescut.

- Corticosteroizi, tetracosactidă (cale sistemică) (cu excepția hidrocortizonului utilizat ca terapie de substituție în boala Addison)

Efect antihipertensiv redus (retenție hidro-salină prin corticosteroizi).

- Neuroleptice, antidepresive imipraminice

Efect antihipertensiv crescut și risc de hipotensiune arterială ortostatică (efect cumulativ).

- Alte deprimante ale SNC: derivați de morfină (analgezice, agenți antitusivi și tratamente de substituție), benzodiazepine, anxiolitice – altele decât benzodiazepinele, hipnotice, neuroleptice, antihistaminice H1 sedative, antidepresive sedative (amitriptilină, doxepină, mianserină, mirtazapină, trimipramină), alți agenți antihipertensivi cu acțiune centrală, baclofen, talidomidă, pizotifen, indoramină.

Depresie centrală crescută. Afectarea atenției poate face ca **conducerea vehiculelor** și folosirea utilajelor să devină periculoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea rilmenidinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea TENAXUM în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rilmenidina/metaboliții acesteia se excretă în laptele matern. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția rilmenidinei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. TENAXUM nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile privind reproducerea la șobolan nu au evidențiat efecte ale rilmenidinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere că somnolența este o reacție adversă frecventă, pacienții trebuie atenționați asupra capacității lor de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La doza de 1 mg administrată ca doză unică zilnică în cursul studiilor controlate, incidența reacțiilor adverse a fost comparabilă cu cea observată în cazul folosirii placebo.

La o doză de TENAXUM de 2 mg pe zi, studiile controlate comparative versus clonidină (0,15 – 0,30 mg/zi) sau alfa-metildopa (500 – 1000 mg/zi) au demonstrat că incidența reacțiilor adverse a fost semnificativ mai scăzută cu TENAXUM decât cea observată cu clonidină sau alfa-metildopa.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate și clasificate după frecvență astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

| Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|--------------------------|---|
| Tulburări psihice | Frecvente | Anxietate |
| | | Depresie |
| | | Insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Somnolență |
| | | Cefalee |
| | | Amețeli |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Palpitații |
| | Cu frecvență necunoscută | Bradycardie |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Senzație de rece în extremități |
| | Mai puțin frecvente | Bufeuri Hipotensiune arterială ortostatică |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Dureri în partea superioară a abdomenului |
| | | Xerostomie |
| | | Diaree |
| | | Constipație |
| Mai puțin frecvente | Greață | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Prurit |
| | | Erupții cutanate |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Frecvente | Spasme musculare |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Frecvente | Disfunții sexuale |

| | | |
|--|-----------|----------|
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente | Astenie |
| | | Oboseală |
| | | Edem |

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Sunt disponibile date foarte limitate privind ingestia masivă. În aceste cazuri, simptomele cele mai probabile vor fi hipotensiune arterială marcată și modificări ale stării de conștiență.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic. Suplimentar lavajului gastric, tratamentul recomandat în cazul hipotensiunii arteriale marcate poate implica utilizarea medicamentelor simpatomimetice. Rilmenidina este slab dializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antiadrenergice cu acțiune centrală, agoniști ai receptorilor imidazolinici Codul ATC: C02AC06

TENAXUM, o oxazolină cu proprietăți antihipertensive, acționează atât asupra structurilor medulare, cât și asupra structurilor periferice vasomotorii. TENAXUM prezintă selectivitate mai mare pentru receptorii "imidazolinici" decât pentru receptorii alfa-2-adrenergici cerebrali, deosebindu-se de alfa-2-agoniștii de referință.

TENAXUM exercită un efect antihipertensiv dependent de doză la șobolani cu hipertensiune congenitală. Aceste efecte nu sunt asociate cu efectele neurofarmacologice centrale care se observă de obicei la alfa-2-agoniști, cu excepția dozelor mai mari decât doza antihipertensivă la animale. Mai mult, efectul sedativ pare să fie mult mai puțin marcat.

Această disociere între activitatea antihipertensivă și efectele neurofarmacologice a fost confirmată la om.

TENAXUM are efect antihipertensiv dependent de doză, influențând tensiunea arterială sistolică și diastolică, în ortostatism și clinostatism. La doze terapeutice (1 mg rilmenidină pe zi în priză unică sau 2 mg rilmenidină pe zi în două prize), studiile dublu-orb comparativ cu placebo și cu produse de referință au demonstrat eficacitatea antihipertensivă a TENAXUM în caz de hipertensiune arterială sistemică ușoară și moderată. Această eficacitate se menține 24 de ore, inclusiv în timpul efortului fizic. Aceste rezultate au fost confirmate în studii pe termen lung, fără instalarea toleranței.

La doza de 1 mg pe zi, studiile dublu-orb controlate cu placebo au arătat ca TENAXUM nu afectează testele de atenție. Incidența reacțiilor adverse (somnolență, uscăciunea gurii, constipație) nu a fost diferită de cea observată cu placebo.

La doza de 2 mg pe zi, studiile dublu-orb versus un alfa-2-agonist de referință, administrat la o doză echivalentă hipotensoare, au demonstrat că incidența reacțiilor adverse și severitatea acestor reacții adverse au fost semnificativ mai reduse cu TENAXUM.

La dozele terapeutice, TENAXUM nu afectează funcția cardiacă, nu determină retenție hidrosalină și nu afectează echilibrul metabolic.

TENAXUM scade rezistența vasculară periferică fără variații ale debitului cardiac. Contractilitatea cardiacă și indicii electrofiziologici cardiaci nu sunt modificați.

TENAXUM nu produce hipotensiune arterială ortostatică, inclusiv la vârstnici.

TENAXUM nu determină variații ale fluxului sanguin renal, ale filtrării glomerulare sau ale fracției de filtrare și nu afectează funcția renală.

TENAXUM nu afectează metabolismul glucozei, inclusiv la pacienții diabetici insulino-dependenți sau nu și nu modifică parametrii metabolismului lipidic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția este rapidă, concentrația plasmatică maximă (3,5 ng/ml) este atinsă după 1,5-2 ore de la administrarea unei singure doze de 1 mg rilmenidină. Biodisponibilitatea după administrare orală este de 100%, neexistând metabolizare la primul pasaj hepatic. Variațiile individuale sunt mici și ingestia concomitentă de alimente nu afectează biodisponibilitatea. La doza terapeutică recomandată, gradul absorbției nu variază cu doza.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este mai mică de 10%; volumul aparent de distribuție este de 5 l/kg.

Metabolizare

TENAXUM este metabolizat în proporție mică. Cantități foarte mici de metaboliți inactivi se găsesc în urină, ca rezultat al hidrolizării sau oxidării inelului oxazolinic. Acești metaboliți sunt lipsiți de activitate alfa-2 agonistă.

Eliminare

TENAXUM este eliminat la nivel renal. 65% din doza administrată se excretă nemodificată în urină. Clearance-ul renal reprezintă 2/3 din clearance-ul total.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 8 ore și nu este afectat de administrarea repetată. La pacienții hipertensivi care primesc o doză de 1 mg rilmenidină pe zi, durata de acțiune este mai lungă, activitatea antihipertensivă semnificativă fiind menținută 24 de ore de la ultima administrare.

După administrare repetată, concentrația plasmatică constantă este atinsă în a treia zi; stabilizarea concentrației plasmatică a fost demonstrată într-un studiu de 10 zile.

La pacienții hipertensivi tratați 2 ani cu TENAXUM, concentrațiile plasmatică au rămas stabile.

Studiile farmacocinetice efectuate la pacienții cu vârsta peste 70 ani au arătat că timpul de înjumătățire plasmatică este de 12 ore.

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică este de 11 ore.

La pacienții cu insuficiență renală, deoarece eliminarea produsului este în primul rând renală, s-a observat o ușoară încetinire a eliminării, care se corelează cu clearance-ul creatininei. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 15 ml/min) timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 35 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doza maximă neletală administrată la rozătoare a fost de 4000-5500 de ori mai mare decât doza terapeutică la om. Simptomele supradozării cu TENAXUM au fost reprezentate de semne majore ale afectării sistemului nervos central (convulsii), care au fost dependente de doză și au apărut cu o frecvență semnificativă la doze letale sau foarte apropiate de cele letale.

Studiile de toxicitate cu doze repetate la câine, maimuță și rozătoare nu au demonstrat clar o afectare a funcției organelor de excreție sau afectarea unui organ la doze mai mari de 1 mg rilmenidină/kg/zi sau de 30 ori mai mari decât doza terapeutică la om.

TENAXUM nu prezintă risc teratogen sau embriotoxic la doze echivalente cu 250 doze terapeutice orale la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon glicolat de sodiu,
Celuloză microcristalină,
Lactoză monohidrat,
Parafină 54/56,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Stearat de magneziu,
Talc,
Ceară albă de albine.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 15 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12296/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006
Data reînnoirii autorizației – August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .