

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenaxum, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 1 mg rylmenidyny (*Rilmenidinum*), co odpowiada 1,544 mg diwodorofosforanu rylmenidyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze pierwotne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się stosowanie dawki 1 mg rylmenidyny (1 tabletkę na dobę, przyjmowana rano). Jeżeli po miesiącu leczenia nie uzyska się normalizacji wartości ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 2 mg (1 tabletkę rano i 1 tabletkę wieczorem). Lek należy zażywać w trakcie posiłków.

Ze względu na dobrą tolerancję biologiczną i kliniczną rylmenidyna może być stosowana u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, jeżeli klirens kreatyniny jest większy niż 15 ml/min, modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Tenaxum u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczenia klinicznego.

Leczenie jest długotrwałe.

Leczenia nie należy przerywać nagle. Jeśli zaistnieje konieczność odstawienia leku, dawkę należy stopniowo zmniejszać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Ciężka depresja.
- Nie należy stosować rylmenidyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) z powodu braku odpowiednich badań.
- Jednoczesne stosowanie sultoprydu i rylmenidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenia nie należy przerywać nagle. Jeśli zaistnieje konieczność odstawienia leku, dawkę należy stopniowo zmniejszać.

Tak jak w przypadku innych leków hipotensyjnych leczenie rylmenidyną należy prowadzić pod stałą kontrolą lekarską, zwłaszcza u pacjentów z niedawno przeżytymi chorobami układu krążenia (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego).

Z powodu ryzyka zmniejszenia częstości akcji serca i wywołania bradykardii przez rylmenidynę, 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 rylmenidyną (patrz punkt 4.5).

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

Stosowania produktu Tenaxum nie zaleca się w skojarzeniu z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

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

Produkt Tenaxum zawiera laktozę. Z tego względu nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Alkohol zwiększa działanie sedacyjne rylmenidyny. Zaburzenie czujności może mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i leków zawierających alkohol.

- beta-adrenolityki stosowane w leczeniu niewydolności serca (bisoprolol, karwedilol, metoprolol) (patrz punkt 4.4)

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

- inhibitory MAO (patrz punkt 4.4)

Działanie przeciwnadciśnieniowe rylmenidyny może być częściowo antagonizowane.

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

- baklofen

Zwiększenie działania przeciwnadciśnieniowego, należy monitorować ciśnienie krwi i w razie potrzeby 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 przeciwaritmiczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, sotalol);
- niektóre neuroleptyki: pochodne fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna), pochodne benzamidu (amisulpryd, sulpiryd, tiapryd), pochodne butyrofenonu (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 leków, 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 wody i sodu przez kortykosteroidy).

- neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne typu imipraminy

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, takie jak buprenorfina, metadon), 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 Tenaxum 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 noworodków lub niemowląt.

Nie należy stosować produktu Tenaxum 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 obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże zważywszy, że senność jest częstym działaniem niepożądanym, lek może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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.

Po podaniu dawki 2 mg produktu Tenaxum na dobę, kontrolowane badania porównawcze wobec klonidyny zastosowanej w dawce od 0,15 do 0,30 mg/dobę lub alfa-metylodopy podanej w dawce od 500 do 1000 mg/dobę wykazały, że częstość wystąpienia działań niepożądanych była znacząco mniejsza niż częstość obserwowana po klonidynie lub alfa-metylodopie.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
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
	niezbyt często	uderzenia gorąca niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból żołądka

		suchość błony śluzowej jamy ustnej
		biegunka
		zaparcia
	niezbyt 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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące spożycia dużych ilości leku są bardzo ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania może być znaczne niedociśnienie i zaburzenia uwagi.

Leczenie

Leczenie powinno być objawowe. Oprócz wykonania płukania żołądka, w przypadku znacznego niedociśnienia można zalecić leczenie sympatykomimetykami.

Rylmenidyna jest w małym stopniu usuwana z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Agoniści receptora imidazolinowego.

Kod ATC: C02AC06.

Mechanizm działania

Rylmenidyna jest pochodną oksazoliny. Selektywnie oddziałuje na receptory imidazolinowe (I₁) w ośrodkach wazomotorycznych zarówno rdzenia przedłużonego jak i obwodowych (nerki), zmniejszając wzmożoną aktywność układu współczulnego. Rylmenidyna wykazuje większą

selektywność w stosunku do receptorów imidazolowych niż do mózgowych receptorów alfa-2-adrenergicznych, co odróżnia ją od leków z grupy agonistów receptorów alfa 2.

Działanie farmakodynamiczne

Rylmenidyna wykazuje zależne od dawki działanie hipotensyjne u szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym. Działanie to nie jest związane z efektem neurofarmakologicznym, który obserwuje się w przypadku alfa-2-agonistów. Działanie sedatywne obserwowano po zastosowaniu dużych dawek rylmenidyny, jednak było ono mniej nasilone niż w przypadku alfa-2-agonistów. Brak działania neurofarmakologicznego z zachowaniem efektu hipotensyjnego został potwierdzony u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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, z placebo, wykazały, że rylmenidyna w dawkach terapeutycznych (1 mg na dobę w dawce pojedynczej lub 2 mg dwa razy na dobę) wykazuje skuteczne działanie hipotensyjne u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne i umiarkowane. Efekt hipotensyjny utrzymywał się przez całą dobę oraz w trakcie wysiłku. Wyniki te zostały potwierdzone w badaniach długoterminowych. Nie stwierdzono też nabytej tolerancji na lek.

Kontrolowane za pomocą placebo badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazały, że rylmenidyna nie ma wpływu na zdolność koncentracji. Częstość występowania działań niepożądanych, takich jak: senność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, była identyczna jak w grupie otrzymującej placebo.

Kontrolowane badania porównawcze wykazały, wobec klonidyny w dawce 0,15 do 0,30 mg/dobę lub alfa-metylodopy w dawce 500 do 1 000 mg/dobę, małą częstość występowania działań niepożądanych po podaniu 2 mg produktu Tenaxum na dobę.

W dawkach terapeutycznych rylmenidyna nie wpływa na czynność mięśnia serca, nie powoduje retencji wody i sodu, nie zaburza równowagi metabolicznej.

Rylmenidyna utrzymuje swe działanie hipotensyjne przez 24 godziny po podaniu. Zmniejsza opory obwodowe. Nie ma wpływu na pojemność wyrzutową serca, kurczliwość mięśnia serca oraz na procesy elektrofizjologiczne zachodzące w mięśniu sercowym.

Nie powoduje ortostatycznych spadków ciśnienia krwi, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku; nie zaburza też kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca w czasie wysiłku.

Rylmenidyna nie zaburza przepływu nerkowego, przesączania kłębuszkowego i frakcji filtracyjnej.

Rylmenidyna nie wpływa na procesy regulacji węglowodanowej, zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 jak i typu 2.

Rylmenidyna nie wpływa na gospodarkę lipidową.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

- jest szybkie, maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 3,5 ng/ml występuje po 1,5 - 2 godzinach po podaniu pojedynczej dawki 1 mg;

- jest całkowite, dostępność biologiczna wynosi 100%, brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę;

- jest stałe; równoczesne spożycie posiłku nie modyfikuje dostępności biologicznej leku;

- szybkość wchłaniania po podaniu zalecanych dawek terapeutycznych jest stała, różnice indywidualne nie występują.

Dystrybucja

Stopień związania z białkami jest mniejszy niż 10 %; objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg.

Biotransformacja

Rylmenidyna jest metabolizowana w procesie hydrolizy lub utleniania pierścienia oksazolinowego. Metabolity nie wykazują działania agonistycznego na receptory alfa-2 adrenergiczne.

Eliminacja

Rylmenidyna jest wydalana głównie przez nerki: 65% podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy wynosi 2/3 całkowitego klirensu leku. Okres półtrwania wynosi 8 godzin, niezależnie od dawki czy zastosowania wielokrotnych dawek. Okres półtrwania u pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia wynosi ok. 13 ± 1 godzina. Działanie farmakologiczne utrzymuje się przez 24 godziny. Stałe stężenie w surowicy występuje po ok. 3 dobach. U chorych leczonych rylmenidyną przez ponad 2 lata stężenie leku w surowicy pozostawało stałe przez ten okres.

Zaburzenie czynności wątroby

Okres półtrwania leku wynosi 12 ± 1 godzina.

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ wydalanie leku odbywa się głównie przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się zwolnienie tempa wydalania leku, korelujące z klirensem kreatyniny. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min), okres półtrwania wynosi około 35 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie ujawniły szczególnego ryzyka dla ludzi w oparciu o badania ostrej toksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badania toksycznego wpływu na reprodukcję.

Działania niepożądane dotyczące przeżycia i rozwoju pourodzeniowego (zmniejszona masa ciała noworodków) obserwowano tylko w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek.

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań genotoksyczności ani długotrwałych badań rakotwórczości rylmenidyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Parafina 54/56
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Talk
Wosk biały

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

1 blister z folii PVC/Al/poliamid–Al zawierający 30 tabletek lub 2 blistry z folii PVC/Al/poliamid–Al po 15 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystanych leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zwrócić je do apteki lub zapytać farmaceutę jak się ich pozbyć, aby było to zgodne z lokalnymi wymaganiami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/7269

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 sierpnia 1997 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25/07/2016