

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TENAXUM 1 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1,544 mg rilmenidin-fosfátu (odpovídá 1 mg rilmenidinu) v jedné tabletě.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 47 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé vypuklé tablety s vyraženým označením „H“ na obou stranách.

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) ve dvou dávkách (1 tableta ráno a 1 tableta večer) užitě na začátku jídla.
- Vzhledem k dobré snášenlivosti může být přípravek Tenaxum předepisován starším hypertonikům a hypertonikům s diabetem. V případě ledvinné nedostatečnosti, je-li clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min, není nutná změna dávkování.
- Léčba by měla být dlouhodobá.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek Tenaxum u pediatrické populace.

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.
- Závažná ledvinná nedostatečnost - clearance kreatininu < 15ml/min (vzhledem k nedostatku dostupných informací).
- Kombinace se sultopridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Nepřerušujte léčbu najednou, ale snižujte dávkování postupně.

- Stejně jako u všech antihypertenziv by měla být léčba přípravkem Tenaxum 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 blokádou, 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 přípravku Tenaxum v kombinaci s betablokátory používanými k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) se nedoporučuje (viz bod 4.5).
- Použití přípravku Tenaxum v kombinaci s inhibitory MAO se nedoporučuje (viz bod 4.5).
- Vzhledem k možnosti ortostatické hypotenze by měli být starší pacienti upozorněni na zvýšené riziko pádu.

Pomocné látky

Vzhledem k přítomnosti laktózy pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tenaxum obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 vasodilatacii.
- **Inhibitory MAO**
Antihypertenzivní účinek rilmenidinu může být částečně antagonizován.

Současné použití vyžadující zvláštní opatrnost

- **Baklofen**
Zvýšený antihypertenzní účinek, krevní tlak musí být monitorován a dávka antihypertenzivního léku by měla 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 (pimozid);
- jiné: 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**
Možnost hypertenzivního účinku. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Současné použití, jež je nutno vzít v úvahu

- **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 léky tlumící CNS: 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 přípravku Tenaxum 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 (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Tenaxum se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Reprodukční studie u potkanů neprokázaly žádný vliv rilmenidinu na reprodukční schopnost (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, by měli být pacienti opatrní při řízení auta nebo obsluhování 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 2 mg/den přípravku Tenaxum 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 přípravku Tenaxum, 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost
		Deprese
		Nespavost
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalost
		Bolest hlavy
		Závrať
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Není známo	Bradykardie
Cévní poruchy	Časté	Chlad v periferiích
	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	Svědění
		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
		Otoky

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

4.9 Předávkování

Příznaky:

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

Management:

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

Tenaxum je slabě dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzivum, ATC skupina: C02AC06.

Tenaxum je oxazolin s antihypertenzními vlastnostmi působící periferně i centrálně. Tenaxum vykazuje vyšší selektivitu k I_1 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 Tenaxa závislý na dávce. Tenaxum 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 přípravku Tenaxum na systolický a diastolický krevní tlak vleže i ve stoje je v přímé závislosti na dávce. Antihypertenzní účinnost Tenaxa 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 Tenaxa bez rizika vzniku tolerance.

Dvojité slepé, placebem kontrolované studie prokázaly, že Tenaxum v dávce 1 mg/den neovlivňuje bdělost. Výskyt nežádoucích účinků (ospalost, sucho v ústech, obtíže se neliší od placeba.

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

V terapeutických dávkách Tenaxum 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 námaze.
- 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.

- *U pacientů s hepatální nedostatečností*

Eliminační poločas je 11 hodin.

- *U pacientů s renálním selháním*

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální neletální dávka přípravku podaná hlodavcům byla cca 4000–5500x vyšší než jedna perorální terapeutická dávka podaná člověku. Hlavními příznaky intoxikace byly známky poškození centrálního nervového systému (křeče). Byly závislé na dávce a nejvíce zaznamenatelné 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 1 mg/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

Sodná sůl karboxymethylškrobu, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, tvrdý parafin, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, bílý vosk.

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

Al-PA/Al/PVC blistr, krabička.
Velikost balení: 30 a 90 tablet.

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.
Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex, Francie

Souběžný dovozce:

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/477/97-C/PI/010/23

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

5. 12. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 12. 2023