

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taruza 1 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rilmenidină 1 mg (sub formă de dihidrogenofosfat de rilmenidină)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimatele sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 1 comprimat pe zi (1 mg), administrat dimineața în doză unică.

Dacă rezultatul tratamentului este insuficient după o lună de tratament, doza poate fi crescută la 2 comprimate pe zi (2 mg), în 2 prize (1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara), administrate la începutul meselor.

Tratamentul trebuie să fie pe termen lung.

Vârstnici și pacienți cu diabet zaharat

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială și nici la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min, nu este necesară modificarea dozei.

Copii și adolescenți

Rilmenidina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți, având în vedere lipsa datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Administrare orală.

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 (vezi pct. 5.2).
- În administrare concomitentă cu sultopridă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- La întreruperea tratamentului cu rilmenidină, doza trebuie redusă treptat; tratamentul nu trebuie oprit niciodată brusc.
- Ca la toate antihipertensivele, rilmenidina trebuie administrată sub supraveghere medicală regulată la pacienții care au avut recent un eveniment cardiovascular (accident vascular cerebral, infarct miocardic).
- Din cauza riscului ca rilmenidina să scadă frecvența cardiacă și să declanșeze bradicardia, inițierea tratamentului trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu bradicardie preexistentă sau cu factori de risc pentru apariția bradicardiei (de exemplu, la vârstnici, pacienți cu sindromul sinusului bolnav, bloc AV, insuficiență cardiacă preexistentă sau orice afecțiune în care frecvența cardiacă este întreținută de un tonus simpatic excesiv). Monitorizarea frecvenței cardiace, în special în primele 4 săptămâni de terapie este justificată la astfel de pacienți.
- În timpul tratamentului nu se recomandă consumul de băuturi alcoolice (vezi pct. 4.5).
- Nu este recomandată utilizarea rilmenidinei în asociere cu beta-blocante utilizate în terapia insuficienței cardiace (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) (vezi pct. 4.5).
- Nu este recomandată utilizarea concomitentă a rilmenidinei cu inhibitori MAO (vezi pct. 4.5).
- Din cauza posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale ortostatice, pacienții vârstnici trebuie avertizați asupra riscului crescut de cădere.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)

Sultopridă

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special *torsada vârfurilor*.

Administrări concomitente nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Alcool etilic

Alcoolul crește efectul sedativ al acestor substanțe. Alterarea conștiinței poate fi periculoasă atunci când se conduc vehicule și se folosesc utilaje. Băuturile alcoolice și medicamentele care conțin alcool trebuie evitate.

Beta-blocante utilizate în tratamentul insuficienței cardiace (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)

Reducerea tonusului simpatic indusă la nivel central și efectul vasodilatator al medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală pot fi nocive pentru pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu beta-blocante și vasodilatatoare.

Inhibitorii MAO

Efectul antihipertensiv al rilmenidinei poate fi parțial antagonizat.

Administrări concomitente care necesită precauție specială

Baclofen

Efect antihipertensiv crescut; trebuie monitorizate valorile tensiunii arteriale și, dacă este necesar, doza de medicament antihipertensiv trebuie ajustată.

Beta-blocante

Poate apărea o creștere semnificativă a tensiunii arteriale în cazul întreruperii bruște a terapiei cu un medicament antihipertensiv cu acțiune centrală. Trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării unui medicament antihipertensiv cu acțiune centrală. Este necesară monitorizare clinică.

Medicamente care induc torsada vârfurilor (cu excepția sultopridei)

- Medicamente antiaritmice clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- Medicamente antiaritmice clasa III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, sotalol);
- Anumite neuroleptice: fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină, tioridazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă);
- Alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, spiramicină administrată intravenos, vincamină administrată intravenos.

Risc crescut de aritmie ventriculară, în special *torsada vârfurilor*. Monitorizare clinică și electrocardiografică.

Antidepresive triciclice

Efectul antihipertensiv al rilmenidinei poate fi parțial antagonizat.

Alte antihipertensive

Efect hipotensiv potențat. Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

Administrații concomitente care necesită măsuri de precauție

Alfa-blocante

Potențarea efectului hipotensiv. Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

Amifostină

Efect antihipertensiv crescut.

Corticosteroidi, tetracosactidă (cu administrare pe cale sistemică) (cu excepția hidrocortizonului utilizat ca terapie de substituție pentru boala Addison)

Reducerea efectului antihipertensiv (retenția de lichide/sodiu cauzată de corticosteroidi).

Neuroleptice, antidepresive - imipramină

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

Alte antidepresive: derivați de morfină (analgezice, antitusive și terapie de substituție), benzodiazepine, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, hipnotice, neuroleptice, antagoniști ai receptorilor H1-histaminergici cu efect sedativ, antidepresive sedative (amitriptilină, doxepină, mianserină, mirtazapină, trimipramină), alte antihipertensive cu acțiune centrală, baclofen, talidomidă, pizotifen, indoramină

Accentuarea deprimării SNC. Alterarea conștiinței poate fi periculoasă atunci când sunt conduse vehicule și sunt folosite utilaje.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date (mai puțin de 300 de rezultate provenite din urmărirea sarcinii) privind utilizarea rilmenidinei la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea rilmenidinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă rilmenidina/metaboliții sunt excretați în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au arătat excreția rilmenidinei/metaboliților în laptele acestora. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați.

Taruza nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile privind reproducerea efectuate la șobolan au arătat că rilmenidina nu a avut niciun efect 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 specifice 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 să fie atenți atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor controlate, în cazul administrării dozei de 1 mg ca doză unică zilnică, incidența reacțiilor adverse a fost comparabilă cu cea observată în cazul folosirii placebo.

În cazul utilizării dozei de rilmenidină de 2 mg pe zi, studiile controlate comparative cu clonidină administrată în doză de 0,15 până la 0,30 mg/zi sau cu alfa-metildopa administrată în doză de 500 până la 1000 mg/zi au demonstrat că incidența reacțiilor adverse a fost semnificativ mai scăzută cu rilmenidină decât cea observată cu clonidină sau alfa-metildopa.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate și clasificate utilizând următoarele categorii de frecvență: 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
		Amețeală
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Bradycardie
Tulburări vasculare	Frecvente	Extremități reci
	Mai puțin frecvente	Eritem facial tranzitoriu
		Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere în partea superioară a abdomenului
		Xerostomie
		Diaree
		Constipație
	Mai puțin frecvente	Grețură

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit
		Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncții sexuale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
		Fatigabilitate
		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 din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

Simptome

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la supradozaj. Simptomele așteptate în caz de supradozaj sunt hipotensiune arterială și modificări ale stării de conștiență.

Abordare terapeutică

Tratamentul trebuie să fie simptomatic. Pe lângă lavajul gastric, tratamentul recomandat poate presupune utilizarea de simpatomimetice în caz de hipotensiune arterială semnificativă.

Rilmenidina este eliminată prin dializă în proporție redusă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, agoniști ai receptorilor imidazolinergici
Codul ATC: C02AC06

Rilmenidina, o oxazolină cu proprietăți antihipertensive, acționează atât asupra structurilor periferice cât și centrale. Rilmenidina prezintă selectivitate mai mare pentru receptorii imidazolinergici I₁ din medulla oblongata, decât pentru receptorii alfa-2-adrenergici cerebrali, deosebindu-se de alfa-2-agoniștii de referință.

Rilmenidina exercită un efect antihipertensiv dependent de doză la șobolanii de laborator cu hipertensiune arterială congenitală. Utilizarea rilmenidinei nu este asociată cu efectele neurofarmacologice centrale care se observă de obicei la alfa-2-agoniști, cu excepția dozelor mai mari decât doza antihipertensivă la animale. Efectul sedativ la nivel central pare să fie mult mai puțin semnificativ.

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

Rilmenidina are efect antihipertensiv dependent de doză, influențând tensiunea arterială sistolică și diastolică, în ortostatism și clinostatism. La doze terapeutice (1 mg pe zi în priză unică sau 2 mg pe zi în două prize), studiile dublu-orb controlate cu placebo și cu medicamente de referință au demonstrat

eficacitatea antihipertensivă a rilmenidinei în caz de hipertensiune arterială sistemică ușoară până la moderată. Efectul se menține pe întreaga perioadă de 24 de ore. Aceste rezultate au fost confirmate în studii pe termen lung, fără apariția toleranței la medicament.

La doza de 1 mg pe zi, studiile dublu-orb controlate cu placebo au arătat ca rilmenidina nu afectează vigilența. Incidența reacțiilor adverse (somnolență, xerostomie, constipație) nu a fost diferită față de cea observată cu placebo.

La doza de 2 mg pe zi, studiile dublu-orb efectuate comparativ cu un alfa-2-agonist, administrat la o doză care are același efect hipotensor, au demonstrat că incidența reacțiilor adverse și severitatea acestor reacții adverse au fost semnificativ mai reduse cu rilmenidina.

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

- Rilmenidina menține o activitate antihipertensivă semnificativă la 24 de ore de la administrare, cu scăderea rezistenței periferice totale, fără nicio modificare a volumului pe minut. De asemenea, contractilitatea și electrofiziologia cardiace nu sunt modificate.
- Rilmenidina nu influențează răspunsul în ortostatism, în special la vârstnici, sau adaptarea fiziologică a frecvenței cardiace în timpul efortului fizic.
- Rilmenidina nu determină variații ale fluxului sanguin renal, ale filtrării glomerulare sau ale fracției de filtrare.
- Rilmenidina nu afectează metabolismul glucozei la pacienții cu diabet zaharat (insulino-dependent sau non insulino-dependent) 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.
- Completă: biodisponibilitatea absolută este de 100%, neexistând metabolizare la primul pasaj hepatic.
- Consecventă: variațiile individuale sunt mici. Ingestia concomitentă de alimente nu afectează biodisponibilitatea medicamentului. La dozele terapeutice recomandate, gradul absorbției nu variază cu doza.

Distribuție

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

Metabolizare

Rilmenidina este metabolizată 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

Rilmenidina este excretată în special pe cale renală: 65% din doza administrată se excretă nemodificată în urină. Clearance-ul renal reprezintă 2/3 din clearance-ul total.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 8 ore și nu este influențat de modificarea dozei sau de administrarea repetată. La pacienții hipertensivi tratați cu o doză de 1 mg rilmenidină pe zi, durata efectului farmacologic este mai lungă, activitatea antihipertensivă semnificativă fiind menținută 24 de ore de la ultima administrare.

După administrare repetată

Starea de echilibru este atinsă după 3 zile, conform rezultatelor din studiile clinice concentrațiile plasmatică rămân stabile după 10 zile de tratament.

Monitorizarea pe termen lung a concentrațiilor plasmatică

La pacienții hipertensivi tratați 2 ani, concentrațiile plasmatice au rămas stabile.

Vârșnici

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

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 11 ore.

Insuficiență renală

Deoarece eliminarea se realizează în principal pe cale renală, s-a observat o ușoară reducere a eliminării la acești pacienți, care se corelează cu clearance-ul creatininei. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 15 ml/min) timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doza maximă neletală administrată la rozătoare a fost de aproximativ 4000 până la 5500 de ori mai mare decât o doză terapeutică administrată oral la om. Principalele simptome de intoxicație au fost semne de afectare a sistemului nervos central (convulsii). Acestea au fost dependente de doză și au fost detectabile în cea mai mare parte la doze letale sau la doze apropiate de doza letală.

Studiile de toxicitate cu doze repetate la rozătoare, câine și maimuță nu au evidențiat nicio exacerbare a funcției organelor excretoare sau afectare patologică directă a oricărui organ în doze de până la 1 mg/kg/zi sau de 30 de ori doză terapeutică administrată oral la om. Medicamentul nu a fost asociat cu niciun risc embriotoxic și teratogen în cazul utilizării de doze echivalente cu de 250 de ori doză terapeutică administrată oral la om.

Testele, care au fost efectuate pentru a evalua efectul rilmenidinei asupra fertilității, funcției de reproducere și comportamentului perinatal și postnatal la șobolani tineri, nu au arătat efecte nocive după administrarea de doze mari (2,5 până la 5 mg/kg ca doze administrate oral).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină silicifiată (compusă din celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Crospovidonă tip B

Acid stearic

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj: 15, 30 sau 90 comprimate în blistere din OPA-Al-PVC/Al.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14512/2022/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022