

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Urapidil Medreg 30 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Urapidil Medreg 60 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Urapidil Medreg 90 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 30 mg urapidilu.
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 60 mg urapidilu.
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 90 mg urapidilu.

Pro 30 mg:

Pomocné látky se známým účinkem:

- sacharóza

Pro 60 mg:

Pomocné látky se známým účinkem:

- sacharóza

- azorubin (E 122, 0,004 mg)

Pro 90 mg:

Pomocné látky se známým účinkem:

- sacharóza

- azorubin (E 122, 0,057 mg)

- Ponceau 4R (E 124, 0,274 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Urapidil Medreg 30 mg: bílé až téměř bílé sférické peletky naplněné v tobolce velikosti „4“ s bílým neprůhledným víčkem a oranžovým průhledným tělem.

Urapidil Medreg 60 mg: bílé až téměř bílé sférické peletky naplněné v tobolce velikosti „2“ s bílým neprůhledným víčkem a modrým průhledným tělem.

Urapidil Medreg 90 mg: bílé až téměř bílé sférické peletky naplněné v tobolce velikosti „1“ s červeným neprůhledným víčkem a červeným průhledným tělem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Urapidil Medreg je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 30 mg urapidilu dvakrát denně.

Pro rychlejší snížení krevního tlaku může být léčba zahájena dávkou 60 mg urapidilu dvakrát denně.

Dávka může být v několika krocích postupně přizpůsobena individuální potřebě. Rozmezí udržovací dávky je 60–180 mg urapidilu denně rozdělených do dvou jednotlivých dávek.

Léčba krevního tlaku tímto léčivým přípravkem vyžaduje pravidelné lékařské kontroly.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být nutné snížit dávku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin může být nutné snížit dávku.

Starší pacienti

U starších pacientů musí být antihypertenziva podávána s náležitou opatrností a na počátku léčby v nízkých dávkách.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost urapidilu u dětí ve věku 0–18 let nebyla stanovena.

Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Doporučuje se užívat tobolky s jídlem ráno a večer.

Tobolky se musí polykat vcelku a zapít tekutinou, nesmí se dělit, drtit, žvýkat nebo rozpouštět.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatření pro použití

- Při srdečním selhání způsobeném funkčním poškozením mechanického původu, jako je stenóza aortální či mitrální chlopně, pulmonální embolie, nebo porucha srdeční akce z důvodu onemocnění perikardu;
- U pacientů s poruchou funkce jater;
- U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin;
- U starších pacientů,
- U pacientů současně léčených cimetidinem (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce);
- U některých pacientů v současné době nebo v minulosti léčených tamsulosinem nebo dalšími alfa₁-blokátory byl při operaci katarakty pozorován syndrom vlající duhovky (IFIS, *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*). Skupinový účinek nelze vyloučit.
- IFIS může zvyšovat riziko očních komplikací v průběhu operace i po ní. Pacientův oftalmolog má být informován o současné nebo předchozí léčbě alfa₁-blokátory.

Urapidil Medreg obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Urapidil Medreg 60 mg a 90 mg obsahují azobarvivo (azorubin (E 122)), které může způsobit alergické reakce.

Urapidil Medreg 90 mg obsahují azobarvivo (červené barvivo Ponceau 4R (E 124)), které může způsobit alergické reakce.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní účinek urapidilu může být narušen současným podáváním blokátorů alfa-receptorů včetně těch, které se podávají při urologických indikacích, vazodilatancí a jiných léků snižujících krevní tlak a při stavech způsobených hypovolémií (průjem, zvracení) nebo alkoholem.

Kombinaci urapidilu s baklofenem je třeba pečlivě zvážit, jelikož baklofen může zesílit antihypertenzní účinek.

Současně podávaný cimetidin inhibuje metabolismus urapidilu. Sérové koncentrace urapidilu se mohou zvýšit o 15 %, proto je třeba zvážit snížení dávky urapidilu.

Je třeba zvážit současné podávání urapidilu s:

- imipraminem (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze),
- neuroleptiky (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze),
- amifostinem (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze) a
- kortikoidy (snížení antihypertenzního účinku kvůli retenci sodíku).

Kombinovaná léčba s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) se v současné době nedoporučuje, neboť dosud nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání Urapidilu Medreg se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Údaje o podávání urapidilu těhotným ženám jsou dosud velmi omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Urapidil prochází placentou.

Urapidil Medreg se v těhotenství nesmí podávat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu urapidilem.

Kojení

Není známo, zda se urapidil vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit. Urapidil Medreg se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné klinické studie s cílem posoudit účinek na mužskou a ženskou fertilitu.

Studie na zvířatech prokázaly, že urapidil ovlivňuje fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Urapidil Medreg má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Odpověď na léčbu se může u jednotlivých pacientů lišit. To platí zejména na začátku léčby, po změnách léčby nebo v případě současného požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Při hodnocení nežádoucích účinků byly použity následující frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), 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).

Frekvence Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Srdeční poruchy		palpitace, tachykardie, bradykardie, pocit tlaku nebo bolesti na hrudi (podobné angině pectoris)			
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, sucho v ústech			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava		edém	
Vyšetření				reverzibilní vzestup jaterních enzymů, trombocytopenie*	
Poruchy nervového systému	závrat, bolest hlavy				
Psychické poruchy		poruchy spánku		neklid	
Poruchy ledvin a močových cest				zvýšená potřeba močit nebo zhoršená inkontinence moči	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				priapismus	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		ucpaný nos			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		příznaky alergických kožných reakcí (svědění, vyrážky, exantém)			angioedém, kopřivka
Cévní poruchy		ortostatická dysregulace			

* Ve velmi vzácných případech bylo současně s podáváním urapidilu pozorováno snížení počtu trombocytů. Nebyla prokázána žádná kauzální souvislost s léčbou urapidilem – např. imunitními hematologickými testy.

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

Příznaky předávkování jsou závratě, ortostatická hypotenze a kolaps, dále pak únava a snížená reaktivita.

Léčba předávkování

Nadměrné snížení krevního tlaku může být zmírněno zdvižením nohou a provedením objemové náhrady. Pokud tato opatření nejsou dostatečná, mohou být pomalu intravenózně podány vazokonstrikční přípravky za monitorování krevního tlaku. Ve velmi vzácných případech je nutné podání katecholaminů (např. adrenalin, 0,5–1,0 mg zředěný na 10 ml izotonickým roztokem chloridu sodného).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva, antiadrenergní látky, periferně působící, blokátory alfa-adrenergních receptorů, ATC kód: C02CA06

Urapidil vede k poklesu systolického a diastolického krevního tlaku snížením periferního odporu.

Srdeční frekvence zůstává obvykle konstantní.

Srdeční výdej se nemění; srdeční výdej snížený v důsledku zvýšeného *afterload* se může zvýšit.

Mechanismus účinku

Urapidil působí centrálním i periferním účinkem.

- Periferní účinek: Urapidil převážně blokuje postsynaptické alfa-receptory a v důsledku toho inhibuje vazokonstrikční účinek katecholaminů.
- Centrální účinek: Urapidil má také centrální účinek. Upravuje činnost mozkových center, která řídí oběhový systém. Tímto způsobem inhibuje reaktivní zvýšení tonu sympatiku nebo snižuje tonus sympatiku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se 80–90 % urapidilu absorbuje v gastrointestinálním traktu.

Celková biologická dostupnost tobolek s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s i.v. standardem je asi 72 (63–80) %.

Relativní biologická dostupnost tobolek s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s perorálně podaným roztokem je 92 (83–103) %.

Maximální plazmatické koncentrace přípravků s prodlouženým uvolňováním je dosaženo přibližně po 4–6 hodinách.

Distribuce

Vazba urapidilu na proteiny krevní plazmy je asi 80 %, s distribučním objemem 0,77 l/kg tělesné hmotnosti. Látka prostupuje hematoencefalickou bariérou a prochází placentou.

Biotransformace

Urapidil je metabolizován především v játrech. Primárním metabolitem je urapidil hydroxylovaný na 4. pozici fenylového jádra, který nemá významný antihypertenzní účinek. O-demetylovaný metabolit urapidilu má přibližně stejnou biologickou aktivitu jako urapidil, ale vyskytuje se jen ve velmi malých množstvích.

Eliminace

Eliminace urapidilu a jeho metabolitů u lidí probíhá až z 50–70 % ledvinami, z čehož asi 15 % podané dávky činí farmakologicky aktivní urapidil; zbytek se vylučuje stolicí. Eliminační poločas je přibližně 4,7 (3,3–7,6) hodin.

Zvláštní populace

V případě pokročilé jaterní a/nebo renální insuficience, stejně jako u starších pacientů, jsou distribuční objem a clearance urapidilu sniženy a poločas eliminace prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Testy akutní toxicity urapidil hydrochloridu byly provedeny na myších a potkanech. LD₅₀ (vztaženo k bázi urapidilu) po perorálním podání je mezi 508 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti (BW) a po intravenózním podání mezi 140 a 260 mg/kg BW.

Pozorované příznaky toxicity byla především sedace, ptóza, snížení motility, ztráta obranného reflexu a hypotermie, lapání po dechu, cyanóza, tremor a křeče s následnou smrtí.

Chronická/subchronická toxicita

Studie chronické toxicity byly provedeny na potkanech po perorálním podání s krmivem po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 250 mg/kg BW/den. Byla pozorována sedace, ptóza, snížený přírůstek tělesné hmotnosti, prodloužení cyklu říje a snížení hmotnosti dělohy.

Chronická toxicita byla zkoumána u psů ve studiích trvajících po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 64 mg/kg BW. Dávky od 30 mg/kg BW/den způsobily sedaci, hypersalivaci a třes. U psů nebyly zjištěny žádné klinické ani histopatologické změny.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

Ve studiích na bakteriích (Amesův test, *host-mediated assay*) ani ve studiích s lidskými lymfocyty, ani metafázových testech kostní dřeně na myších urapidil nevykazoval známky mutagenity. Test reparace DNA na potkaních hepatocytech byl negativní.

Studie karcinogenity u myší a potkanů po dobu 18 a 24 měsíců nepřinesly žádné informace o tumorigenním potenciálu významném pro člověka. Speciální studie na potkanech a myších ukázaly, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktinu. U hlodavců zvýšení hladiny prolaktinu stimuluje růst prsní tkáně. Na základě dostupných informací o mechanismu účinku se neočekává, že by se tento účinek vyskytl u člověka po podání terapeutických dávek a v klinických studiích rovněž nebyl pozorován.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční toxicity na myších, potkanech a králících neprokázaly teratogenitu urapidilu.

Studie chronické a reprodukční toxicity urapidilu na myších a potkanech prokázaly vliv na samčí fertilitu a prokázaly histopatologické nálezy na samičích reprodukčních orgánech.

Prodloužený nebo chybějící cyklus říje pozorovaný u samic potkanů, stejně jako snížená hmotnost dělohy, jsou způsobeny zvýšenými hladinami prolaktinu vyvolanými urapidilem a byly reverzibilní po dokončení léčby. Samičí fertilita nebyla ohrožena. Význam těchto zjištění pro člověka není znám kvůli druhovým rozdílům. Dlouhodobé klinické studie prokázaly, že u žen nebyl pozorován žádný vliv na hypofyzárně-gonádový systém.

Ve studiích embryofetálního vývoje na králících bylo pozorováno, že při dávkách, které způsobují toxicitu pro samici, lze pozorovat zvýšenou úmrtnost plodu.

F1 generace v peri- a postnatálních studiích u potkanů ukázala zvýšenou fetální mortalitu a sníženou porodní hmotnost kvůli urapidilu. Generace F2 byla bez nálezů.

Nebyla předložena žádná toxikokinetická (C_{max} , AUC) data. Proto nelze stanovit bezpečnostní hranice ve vztahu ke klinické expozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: zrněný cukr, hypromelóza, kyselina fumarová, mastek, ftalát hypromelózy (HP 55), kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu (1:2), diethyl-ftalát, kyselina stearová (50%), ethylcelulóza (7 cps)

Obal 30mg tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, erythrosin (E 127), chinolinová žluť (E 104)

Obal 60mg tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), brilantní modř (E 133), azorubin (E 122)

Obal 90mg tobolky: želatina, červený oxid titaničitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), Ponceau 4R (E 124), azorubin (E 122)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v uzavřené lahvičce.

Tobolky se mají spotřebovat do 50 dnů od prvního otevření lahvičky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s PP uzávěrem obsahující vysoušedlo, nebo HDPE lahvička s PP uzávěrem s vnitřním těsněním.

Velikost balení: 30, 50, 60 a 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Urapidil Medreg 30 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 58/121/24-C

Urapidil Medreg 60 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 58/122/24-C

Urapidil Medreg 90 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 58/123/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 9. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 9. 2024