

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Urapidil Medreg 30 mg
Urapidil Medreg 60 mg
Urapidil Medreg 90 mg
tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Urapidil Medreg 30 mg obsahuje 30 mg urapidilu.
Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Urapidil Medreg 60 mg obsahuje 60 mg urapidilu.
Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Urapidil Medreg 90 mg obsahuje 90 mg urapidilu.

Pre 30 mg:

Pomocná látka so známym účinkom:
- sacharóza

Pre 60 mg:

Pomocné látky so známym účinkom:
- sacharóza
- karmoizín (E122; 0,004 mg)

Pre 90 mg:

Pomocné látky so známym účinkom:
- sacharóza
- karmoizín (E122; 0,057 mg)
- Ponceau 4R (E124; 0,274 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Urapidil Medreg 30 mg: biele až takmer biele okrúhle pelety naplnené v kapsulách veľkosti 4 s bielym nepriehľadným viečkom a oranžovým priehľadným telom.

Urapidil Medreg 60 mg: biele až takmer biele okrúhle pelety naplnené v kapsulách veľkosti 2 s bielym nepriehľadným viečkom a modrým priehľadným telom.

Urapidil Medreg 90 mg: biele až takmer biele okrúhle pelety naplnené v kapsulách veľkosti 1 s červeným nepriehľadným viečkom a červeným nepriehľadným telom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Urapidil Medreg je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 30 mg urapidilu dvakrát denne.

Na rýchlejší pokles tlaku možno liečbu začať dávkou 60 mg urapidilu dvakrát denne.

Dávka môže byť postupne prispôbená individuálnym potrebám. Rozsah dávky pri udržiavacej liečbe je 60 – 180 mg urapidilu denne, pričom celkové množstvo sa rozdelí na dve samostatné dávky.

Liečba krvného tlaku týmto liekom si vyžaduje pravidelné lekárske prehliadky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné znížiť dávku.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné znížiť dávku.

Staršie osoby

U starších pacientov sa antihypertenzíva musia podávať s náležitou opatrnosťou a na začiatku v nízkych dávkach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť urapidilu u detí vo veku 0 – 18 rokov nebola stanovená.

Nie je možné odporučiť žiadne dávkovanie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užiť kapsuly spolu s jedlom ráno a večer.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapíť tekutinou bez delenia, drvenia, žuvania alebo rozpúšťania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Opatrenia pri užívaní

- Pri zlyhávaní srdca, ktoré je spôsobené funkčnou poruchou mechanického pôvodu, ako je stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, pľúcna embólia alebo porucha srdcovej činnosti v dôsledku ochorenia perikardu;
- U pacientov s poruchou funkcie pečene;
- U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek;
- U starších pacientov;
- U pacientov súbežne liečených cimetidínom (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie);
- U niektorých pacientov v súčasnosti alebo v minulosti liečených tamsulozínom alebo inými - α_1 -blokátormi sa počas operácie sivého zákalu pozoroval peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS). Nemožno vylúčiť skupinový účinok.
- IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po nej. Oftalmológ pacienta má byť informovaný o súčasnej alebo predchádzajúcej liečbe α_1 -blokátormi.

Urapidil Medreg obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Urapidil Medreg 60 mg a 90 mg obsahujú azofarbivo (karmoizín (E122)), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Urapidil Medreg 90 mg obsahuje azofarbivo (červené farbivo Ponceau 4R (E124)), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným užívaním blokátorov alfa-receptorov, vrátane tých, ktoré sa podávajú pri urologických indikáciách, vazodilatancií a iných liečiv na zníženie tlaku krvi a pri stavoch spôsobených hypovolémiou (hnačka, vracanie) a alkoholom.

Kombináciu urapidilu s baklofénom je potrebné starostlivo zvážiť, keďže baklofén môže zosilniť antihypertenzný účinok.

Súbežne podávaný cimetidín inhibuje metabolizmus urapidilu. Sérové koncentrácie urapidilu sa môžu zvýšiť o 15 %, preto je potrebné zvážiť zníženie dávky urapidilu.

Pozornosť je potrebné venovať nasledovnému súbežnému podávaniu:

- imipramínu (antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie),
- neuroleptík (antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie),
- amifostínu (antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie) a
- kortikosteroidov (zníženie antihypertenzného účinku kvôli retencii sodíka).

Kombinovaná liečba s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) sa v súčasnosti neodporúča, keďže doteraz nie sú dostupné dostatočné skúsenosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie Urapidilu Medreg sa neodporúča u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne alebo len veľmi obmedzené skúsenosti s užívaním urapidilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Urapidil prechádza placentou.

Urapidil Medreg sa nesmie používať počas gravidity, ak si liečbu urapidilom nevyžaduje klinický stav ženy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa urapidil vylučuje do materského mlieka. Riziko pre novorodenca/dieťa nemožno vylúčiť.

Urapidil Medreg sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne klinické štúdie s cieľom posúdiť účinok na mužskú a ženskú fertilitu.

Štúdie na zvieratách preukázali, že urapidil ovplyvňuje fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Reakcia na liečbu môže byť u každého pacienta iná. Platí to najmä na začiatku liečby, po zmenách liečby alebo v prípade súbežnej konzumácie alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri hodnotení nežiaducich účinkov sa použili nasledovné frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Triedy orgánových systémov					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia, bradykardia, pocit tlaku alebo bolesti v hrudi (podobné angíne pectoris)			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	vracanie, hnačka, sucho v ústach			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu		edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				reverzibilný vzostup pečenej enzýmov <i>trombocytopenia*</i>	
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy,				
Psychické poruchy		poruchy spánku		nepokoj	
Poruchy obličiek a močových ciest				zvýšená potreba močiť alebo zhoršenie inkontinencie moču	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		upchatý nos			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		príznaky alergických kožných reakcií (svrbenie, vyrážky, exantém)			angioedém, urtikária

Poruchy ciev		ortostatická dysregulácia			
--------------	--	---------------------------	--	--	--

* Vo veľmi zriedkavých prípadoch bolo súbežne s podávaním urapidilu pozorované zníženie počtu trombocytov. Nebol stanovený žiadny príčinný vzťah k liečbe urapidilom – napríklad imunohematologickými testami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie:

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky predávkovania sú závrat, ortostatická hypotenzia a kolaps, ako aj únava a znížená reakčná schopnosť.

Liečba predávkovania

Nadmerný pokles krvného tlaku možno napraviť zdvihnutím dolných končatín a doplnením objemu telesných tekutín. Ak tieto opatrenia nie sú postačujúce, je možné intravenóznou injekciou pomaly podávať vazokonstrikčné látky a zároveň sledovať krvný tlak. Vo veľmi zriedkavých prípadoch je potrebné podávanie katecholamínov (napr. adrenalínu v množstve 0,5 – 1,0 mg zriedeného v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antiadrenergické liečivá s periférnym účinkom, antagonisty alfaadrenoreceptorov.

ATC kód: C02CA06

Urapidil spôsobuje pokles systolického a diastolického krvného tlaku znížením periférnej rezistencie.

Tepová frekvencia zostáva zväčša konštantná.

Srdcový výdaj nie je modifikovaný; srdcový výdaj znížený v dôsledku afterloadu sa môže zvýšiť.

Mechanizmus účinku

Urapidil má centrálny aj periférny účinok.

- Periférny: Urapidil blokuje predovšetkým postsynaptické alfa-receptory a následne spôsobuje inhibíciu vazokonstrikčného účinku katecholamínov.
- Centrálny: Urapidil má aj centrálny účinok. Moduluje aktivitu mozgových centier, ktoré ovládajú obehový systém. Takto dochádza k inhibícii reaktívneho nárastu tonusu sympatika alebo zníženiu tonusu sympatika.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa až 80 % až 90 % urapidilu vstrebáva v gastrointestinálnom trakte.

Absolútna biologická dostupnosť kapsúl s predĺženým uvoľňovaním je v porovnaní s i.v. štandardom približne 72 % (63 – 80 %).

Relatívna biologická dostupnosť kapsúl s predĺženým uvoľňovaním je v porovnaní s perorálne podaným roztokom 92 % (83 – 103 %).

Maximálna plazmatická koncentrácia liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahne približne po

4 – 6 hodinách.

Distribúcia

Väzba urapidilu na bielkoviny v plazme je približne 80 % a distribučný objem je 0,77 l/kg telesnej hmotnosti. Liečivo prechádza hematoencefalickou bariérou a placentou.

Biotransformácia

Urapidil sa metabolizuje prevažne v pečeni. Hlavným metabolitom je urapidil hydroxylovaný v polohe 4 fenylového jadra, ktorý nemá výraznú antihypertenznú aktivitu. Metabolit O-demetylurapidil má zhruba rovnakú biologickú aktivitu ako urapidil, ale vyskytuje sa len vo veľmi malých množstvách.

Eliminácia

Eliminácia urapidilu a jeho metabolitov u ľudí sa až na 50 – 70 % uskutočňuje obličkami, z toho asi 15 % podanej dávky je farmakologicky aktívny urapidil; zvyšok sa vylučuje stolicou. Polčas eliminácie je približne 4,7 (3,3 – 7,6) hodiny.

Osobitné populácie

V prípade pokročilej pečenej a/alebo obličkovej nedostatočnosti, ako aj u starších pacientov sú distribučný objem a klírens urapidilu znížené a polčas eliminácie predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Testy akútnej toxicity urapidilium-chloridu sa vykonali na myšiach a potkanoch. Hodnoty LD₅₀ (referenčné k báze urapidilu) sa pohybovali medzi 508 a 750 mg/kg telesnej hmotnosti po perorálnom podaní a medzi 140 a 260 mg/kg telesnej hmotnosti po intravenóznom podaní.

Toxicita bola pozorovaná prevažne vo forme sedácie, ptózy, zníženia motility, straty obranného reflexu a hypotermie, lapania po vzduchu, cyanózy, tremoru a kŕčov s následnou smrťou.

Chronická toxicita/subchronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity boli vykonané na potkanoch po perorálnom podaní v krmive počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 250 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Boli pozorované sedácia, ptóza, znížený nárast telesnej hmotnosti, predĺženie estrálneho cyklu a znížená hmotnosť maternice.

Chronická toxicita bola skúmaná na psoch v štúdiách počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 64 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Dávky od 30 mg/kg telesnej hmotnosti/deň spôsobili sedáciu, hypersaliváciu a tremor. U psov neboli pozorované žiadne klinické ani histopatologické zmeny.

Mutagénny a tumorigénny potenciál

V testoch na baktériách (Amesov test, host-mediated assay), výskumoch na ľudských lymfocytoch a v kostnej dreni pri metafázovom teste na myšiach urapidil nepreukázal žiadne mutagénne vlastnosti. Test opráv DNA na potkaních hepatocytoch bol negatívny.

Počas viac ako 18 a 24 mesiacov trvajúcich štúdiách karcinogenity u myší a potkanov neboli získané žiadne náznaky, ktoré by vypovedali o karcinogénnom potenciáli s významom pre človeka. V osobitných štúdiách na potkanoch a myšiach bolo preukázané, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktínu. U hlodavcov zvýšená hladina prolaktínu stimuluje rast prsného tkaniva. Z hľadiska známeho mechanizmu účinku sa tento efekt neočakáva u ľudí po podaní terapeutických dávok a nebol pozorovaný ani v klinických skúšaníach.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, myšiach a králikoch neodhalili žiadny dôkaz o teratogénnom pôsobení urapidilu. Štúdie chronickej a reprodukčnej toxicity urapidilu na potkanoch a myšiach preukázali vplyv na plodnosť samcov, ako aj histopatologické nálezy na samičích reprodukčných orgánoch.

Predĺženie estrálneho cyklu alebo jeho absencia, pozorované u samíc potkanov, ako aj znížená hmotnosť maternice sú spôsobené urapidilom vyvolanými zvýšenými hladinami prolaktínu a po skončení liečby boli reverzibilné. Plodnosť samíc nebola narušená. Vzhľadom na veľké medzidruhové rozdiely nie je známe, či tieto

zistenia majú význam pre človeka. Dlhodobé klinické štúdie preukázali, že u žien nedošlo k vplyvu na systém hypofýzy a pohlavných žliaz.

V štúdiách embryofetálneho vývinu na králikoch sa zistilo, že v dávkach spôsobujúcich toxicitu pre matku možno pozorovať zvýšenú mortalitu plodov.

Generácia F1 v peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch ukázala zvýšenú mortalitu plodov a zníženú pôrodnú hmotnosť na základe urapidilu. Pri generácii F2 nedošlo k žiadnym zisteniam.

Neboli predložené žiadne toxikokinetické údaje (C_{max} , AUC). Bezpečnostné rozpätia vo vzťahu ku klinickej expozícii preto nie je možné odhadnúť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly: zrný cukor, hypromelóza, kyselina fumarová, mastenec, hypromelóza ftalát (HP 55), kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1 : 2), dietyl-ftalát, kyselina stearová (50), etylcelulóza (7 cps).

Obal 30mg kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), laurylsíran sodný, erytrozín (E 127), chinolínová žltá (E 104).

Obal 60mg kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), brilantná modrá (E133), karmoizín (E122).

Obal 90mg kapsuly: želatína, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), Ponceau 4R (E124), karmoizín (E122).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajúte uzatvorenú.

Kapsuly sa musia použiť do 50 dní od prvého otvorenia fľaše.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z HDPE s polypropylénovým viečkom a vysúšadlom alebo fľaša z HDPE s polypropylénovým viečkom s indukčnou tesniacou vložkou.

Škatuľa s 30, 50, 60 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Urapidil Medreg 30 mg: 58/0119/20-S

Urapidil Medreg 60 mg: 58/0120/20-S

Urapidil Medreg 90 mg: 58/0121/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júna 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023