

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Desurol 30 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Desurol 60 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Desurol 30 mg obsahuje 30 mg urapidilu.
Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Desurol 60 mg obsahuje 60 mg urapidilu.

Pre 30 mg:

Pomocná látka so známym účinkom:

- sacharóza (55 mg)

Pre 60 mg:

Pomocné látky so známym účinkom:

- sacharóza (110 mg)
- karmoizín (E122; 0,004 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia.

Desurol je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 30 mg urapidilu dvakrát denne.

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

Dávka môže byť postupne prispôbena individuálnym požiadavkám jednotlivca. Pri udržiavacej liečbe je rozsah 60-180 mg urapidilu denne, pričom toto celkové množstvo sa rozdelí do dvoch samostatných dávok.

Liečba krvného tlaku týmto liekom si vyžaduje pravidelné lekárske kontroly.

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Starší ľudia

U starších pacientov sa antihypertenzívne liečivá musia podávať s náležitou opatnosťou a na začiatku v nízkych dávkach.

Pediatrická populácia

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

Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užiť kapsuly spolu s jedlom ráno a večer. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť tekutinou bez delenia, drvenia, žuvania alebo rozpúšťania.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrenia pri používaní

- Pri zlyhávaní srdca, ktoré je spôsobené funkčnou poruchou mechanického pôvodu, ako je stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, pľúcna embólia alebo poruchou srdcovej činnosti v dôsledku ochorenia perikardu.
- U pacientov s poruchou funkcie pečene.
- U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou 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 alfa₁-blokátormi sa počas operácie sivého zákalu pozoroval peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS). V tomto prípade nemožno vylúčiť, že tento účinok je spoločný pre celú skupinu liečiv.
- IFIS môže viesť k zvýšeným procedurálnym komplikáciám počas operácie sivého zákalu a po nej. Oftalmológ pacienta má byť informovaný o súčasnej alebo predchádzajúcej liečbe alfa₁-blokátormi.

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

Desurool 60 mg obsahuje azofarbivo (karmoizín (E122)), môže vyvolať alergické reakcie.

Desurool 30 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným užívaním blokátorov alfa-adrenergických 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 dostatočné skúsenosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Desurool sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití urapidilu u gravidných žien. Testy na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Urapidil preniká cez placentu. Desurool sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu urapidilom,

Dojčenie

Nie je známe, či sa urapidil vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Desurool nemá byť užívaný počas dojčenia.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne klinické štúdie na vyhodnotenie účinku na mužskú a ženskú fertilitu. Štúdie na zvieratách preukázali, že urapidil ovplyvňuje fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

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

Reakcia na liečbu sa medzi jednotlivými pacientmi líši. To platí najmä na začiatku liečby, pri zmene liečby a v prípade súbežného požívania 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
Trieda orgánových systémov					

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie tachykardia bradykardia pocit tlaku a bolesti na hrudníku (podobné angíne pectoris)			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie hnačka sucho v ústach			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava		edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				reverzibilné zvýšenie hepatálnych enzýmov, trombocytopenia *	
Poruchy nervového systému	závrat bolesti hlavy				
Psychické poruchy		poruchy spánku		nepokoj	
Poruchy obličiek a močových ciest				zvýšené nutkanie na močenie alebo exacerbácia urinárnej inkontinencie	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		upchatý nos			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		príznaky kožnej alergickej reakcie (pruritus, vyrážky, exantém)			angioedém, urtikária
Poruchy ciev		ortostatická dysregulácia			

* Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže byť súbežne zaznamenaná redukcia počtu trombocytov pri podávaní urapidilu. Nepreukázala sa príčinná súvislosť s liečbou 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

Nadmerný pokles krvného tlaku možno upraviť zdvihnutím dolných končatín a doplnením objemu telesných tekutín. V prípade, že uvedené opatrenia nie sú postačujúce, je potrebné pomaly podať intravenózne lieky s vazokonstrikčným účinkom za stáleho monitorovania krvného tlaku.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže byť potrebné podanie katecholamínov (napr. adrenalín 0,5-1,0 mg zriedený v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: C02CA06.

Urapidil vedie k zníženiu systolického a diastolického krvného tlaku znížením periférnej rezistencie. Tepová frekvencia zostáva zväčša konštantná.

Srdcový výdaj zostáva nezmenený; srdcový výdaj, ktorý je znížený v dôsledku afterloadu, sa môže zvýšiť.

Mechanizmus účinku

Urapidil má centrálny i periférny účinok.

- Na periférii: urapidil blokuje prevažne postsynaptické alfa-receptory a následne inhibuje vazokonstrikčný účinok katecholamínov.
- Centrálne: urapidil má tiež centrálny účinok. Moduluje aktivitu cerebrálnych centier, ktoré kontrolujú obehový systém. Takto je inhibované reflexné zvýšenie tonusu sympatiku, alebo je tonus sympatiku znížený.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

Maximálna plazmatická koncentrácia liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahne po 4–6 hodinách.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 80 % s distribučným objemom 0,77 l/kg telesnej hmotnosti. Liečivo prechádza hematoencefalickou bariérou a preniká cez placentu.

Biotransformácia

Urapidil sa metabolizuje prevažne v pečeni. Hlavným metabolitom, ktorý nemá významnú antihypertenznú aktivitu, je urapidil hydroxylovaný v polohe 4 fenylového jadra. Metabolit O-demetyluurapidil 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. Eliminačný polčas je asi 4,7 (3,3–7,6) hodín.

Osobitné populácie

V prípade pacientov s pokročilou nedostatočnosťou pečene a/alebo obličiek, ako aj u starších pacientov, sa distribučný objem a klírens znižujú a eliminačný polčas je dlhší.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

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

Pozorovali sa predovšetkým tieto prejavy toxicity: sedácia, ptóza, zníženie motility, strata obranných reflexov, hypotermia, lapanie po vzduchu, cyanóza, tremor a kŕče s následnou smrťou.

Chronická toxicita/subchronická toxicita

Testy chronickej toxicity boli vykonané na potkanoch po perorálnom podaní v krmive počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 250 mg/kg BW/deň. Boli pozorované sedácia, ptóza, zníženie telesnej hmotnosti, predĺženie estrálneho cyklu (hormonálny cyklus samíc) a znížená hmotnosť maternice. Chronická toxicita bola skúmaná na psoch v štúdiách počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 64 mg/kg BW/deň. Dávky od 30 mg/kg BW/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 o tumorigénnom potenciáli s významom pre človeka. Špeciálne testy na potkanoch a myšiach preukázali, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktínu. U hlodavcov zvýšená hladina prolaktínu stimuluje rast prsného tkaniva. Z hľadiska znalostí o mechanizme účinku sa tento efekt neočakáva u ľudí po podaní terapeutických dávok a nebol pozorovaný ani v klinických skúšaníach.

Reprodukčná a vývinová toxikológia

Reprodukčné toxikologické štúdie na potkanoch, myšiach a králikoch neodhalili žiadny dôkaz o teratogénnom pôsobení urapidilu. Štúdie chronickej toxicity a reprodukčné toxikologické štúdie s urapidilom na potkanoch a myšiach preukázali vplyv na samčiu fertilitu a zistili histopatologické nálezy na samičích reprodukčných orgánoch.

Predĺženie alebo absencia estrálneho cyklu u samíc potkanov, spolu so znížením hmotnosti maternice, bolo spôsobené zvýšenými hladinami prolaktínu a po ukončení liečby bolo reverzibilné. Plodnosť samíc potkanov nebola narušená. Vzhľadom na medzidruhové rozdiely nie je známe, či tieto zistenia majú význam pre človeka. V dlhodobých klinických štúdiách neboli pozorované žiadne účinky na hypofýzou riadenú gonadotropnú os u žien.

V štúdiách embryofetálneho vývinu na králikoch sa zistilo, že pri dávkach, ktoré spôsobujú toxicitu u matky, je možné pozorovať zvýšenú úmrtnosť plodu.

Generácia F1 v peri-, postnatálnych štúdiách na potkanoch ukázala zvýšenú úmrtnosť plodu a zníženú pôrodnú hmotnosť spôsobenú urapidilom. Generácia F2 bola bez nálezov.

Neboli predložené žiadne toxikokinetické údaje (C_{max}, AUC). Preto sa nedá odhadnúť bezpečnostné rozpätie vo vzťahu ku klinickej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

zrnený cukor
hypromelóza
kyselina fumarová
mastenec
hypromelóza ftalát (HP 55)
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom 1:2
dietyl-ftalát
kyselina stearová (50)
etylcelulóza

Obal 30 mg kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
erytrozín (E 127)
chinolínová žltá (E 104)

Obal 60 mg kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá (E133)
karmoizín (E122)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajúte uzatvorenú.
Kapsuly spotrebujte do 50 dní od prvého otvorenia fľaše.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s PP viečkom a vysúšadlom alebo s indukčným tesnením bez vysúšadla.

Škatuľka 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Desurool 30 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 58/0046/20-S
Desurool 60 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 58/0047/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023