

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rambuza 30 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Rambuza 60 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním Rambuza 30 mg obsahuje urapidilum 30 mg.  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním Rambuza 60 mg obsahuje urapidilum 60 mg.

Pro 30mg tobolky:

Pomocné látky se známým účinkem:

- sacharóza (55 mg)

Pro 60mg tobolky:

Pomocné látky se známým účinkem:

- sacharóza (110 mg)
- azorubin (E122, 0,004 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Rambuza 30 mg: bílé až téměř bílé kulaté pelety naplněné do tobolek o velikosti 4 s bílým neprůhledným víčkem a oranžovým průhledným tělem.

Rambuza 60 mg: bílé až téměř bílé kulaté pelety naplněné do tobolek o velikosti 2 s bílým neprůhledným víčkem a modrým průhledným tělem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze.

Přípravek Rambuza 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 je možné zahájit léčbu dávkou 60 mg urapidilu dvakrát denně.

Dávka může být postupně upravena dle individuální potřeby. U udržovací terapie je rozsah dávky 60–180 mg urapidilu denně, přičemž toto celkové množství se rozdělí do dvou jednotlivých dávek.

Léčba krevního tlaku tímto přípravkem vyžaduje pravidelné lékařské kontroly.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů musí být antihypertenziva podávána se zvýšenou opatrností a na počátku léčby v nižších dávkách.

#### *Pediatrická populace*

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

Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užít tobolky spolu s jídlem ráno a večer.

Tobolky se musí spolknout celé a zapít tekutinou. Nesmí se rozdělit, rozdrtit, žvýkat nebo rozpustit.

### **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:

- u pacientů se srdeční nedostatečností způsobenou funkčním poškozením mechanického původu, např. stenózou aortální nebo mitrální chlopně, plicní embolií nebo poruchou srdeční činnosti z důvodu onemocnění perikardu;
- u pacientů s poruchami 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 současnosti nebo v minulosti léčených tamsulosinem nebo jinými alfa 1 blokátory byl během operace katarakty pozorován peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS). V tomto případě nelze vyloučit, že je tento účinek společný pro celou skupinu léčiv.
- IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operačního výkonu a po něm. Pacientův oftalmolog má být informován o současné nebo předchozí léčbě alfa 1 blokátory.

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

**Přípravek Rambuzo 60 mg obsahuje azobarvivo (azorubin (E122)), které může vést k alergickým reakcím.**

Přípravek Rambuzo 30 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Antihypertenzní účinek urapidilu může být zesílen současným podáváním blokátorů alfa-receptorů včetně těch, které se podávají při urologických onemocněních, vazodilatátorů a jiných antihypertenziv, stavy s nedostatečným objemem tekutin (průjem, zvracení) a alkoholem.

Ke kombinaci urapidilu s baklofenem se má přistupovat s opatrností, protože baklofen může zesilovat antihypertenzní účinek.

Současné podávání cimetidinu vede k inhibici metabolismu urapidilu. Sérová koncentrace urapidilu se může zvýšit o 15 %, a proto má být zváženo snížení dávky.

Je třeba postupovat opatrně při současném podávání s následujícími přípravky:

- imipraminem (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze);
- neuroleptiky (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze);
- amifostinem (antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze) a
- kortikoidy (snižují antihypertenzní účinek retencí sodíku a vody).

Protože nejsou dostatečné zkušenosti s kombinací s ACE inhibitory, tato kombinace se v současnosti nedoporučuje.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Podávání přípravku Rambuza se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Údaje o podávání urapidilu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Urapidil přestupuje přes placentu. Přípravek Rambuza lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu urapidilem.

#### Kojení

Není známo, zda se urapidil vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Přípravek Rambuza se během kojení nemá podávat.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné klinické studie na vyhodnocení účinku 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**

Tento léčivý přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Reakce na léčbu se u jednotlivých pacientů liší. To je patrné zejména na počátku léčby, při změně léčby nebo při současném požití s alkoholem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Při hodnocení nežádoucích účinků se použily následující četnosti výskytu:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), 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<br>Třídy<br>orgánových<br>systémů         | Časté                   | Méně časté   | Vzácné | Velmi vzácné  | Není známo             |
|---|-------------------------|--|--------|---|------------------------|
| Srdeční poruchy                                     |                         | Palpitace,<br>tachykardie,<br>bradykardie,<br>pocit tlaku nebo<br>bolesti na hrudi<br>(podobné angině<br>pectoris) |        |   |                        |
| Gastrointestinální<br>poruchy                       | Nauzea                  | Zvracení,<br>průjem,<br>sucho v ústech   |        |   |                        |
| Celkové poruchy<br>a reakce v místě<br>aplikace     |                         | Únava  |        | Edém  |                        |
| Vyšetření   |                         |  |        | Reverzibilní<br>zvýšení<br>jaterních enzymů,<br>trombocytopenie*    |                        |
| Poruchy<br>nervového<br>systému                     | Závrať,<br>bolest hlavy |  |        |   |                        |
| Psychiatrické<br>poruchy                            |                         | Poruchy spánku   |        | Neklid  |                        |
| Poruchy ledvin a<br>močových cest                   |                         |  |        | Zvýšené nucení<br>na močení nebo<br>zhoršení močové<br>inkontinence |                        |
| Poruchy<br>reprodukčního<br>systému a prsu          |                         |  |        | Priapismus  |                        |
| Respirační,<br>hrudní a<br>mediastinální<br>poruchy |                         | Kongesce nosní<br>sliznice   |        |   |                        |
| Poruchy<br>kůže a<br>podkožní<br>tkáně              |                         | Příznaky kožní<br>alergické<br>reakce (svědění,<br>vyrážka,<br>exantém)  |        |   | Angioedém,<br>kopřivka |
| Cévní poruchy                                       |                         | Ortostatická<br>dysregulace  |        |   |                        |

\*Ve velmi vzácných případech byl při léčbě urapidilem pozorován snížený počet trombocytů. Nebyla prokázána příčinná souvislost s léčbou urapidilem, např. imunohematologickými testy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adrese:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Příznaky předávkování jsou závrať, ortostatická hypotenze a kolaps, únava a snížení reaktivity.

### Opatření

Nadměrný pokles krevního tlaku může být zmírněn zvednutím nohou a doplňováním objemu. Pokud nejsou tato opatření dostačující, lze za stálého monitorování krevního tlaku pomalu intravenózně podávat vazokonstrikční přípravky. Ve velmi vzácných případech je nutno podat katecholaminy (např. adrenalin 0,5–1,0 mg naředěný v 10 ml izotonického roztoku 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 periferní rezistence. Srdeční frekvence zůstává převážně konstantní. Srdeční objem se nemění; následkem vyššího afterload se může snížený srdeční objem zvýšit.

### Mechanismus účinku

Urapidil má centrální i periferní místa účinku.

- Periferní: urapidil blokuje převážně postsynaptické alfa-receptory, a tím inhibuje vazokonstrikční působení katecholaminů.
- Centrální: urapidil má také centrální účinek. Moduluje aktivitu mozkových center, které kontrolují oběhový systém. Tím inhibuje reflexní zvýšení tonu sympatického nervového systému nebo snižuje tonus sympatiku.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

80 % až 90 % urapidilu se vstřebává v gastrointestinálním traktu po perorálním podání.

Absolutní biologická dostupnost u tobolek s prodlouženým uvolňováním v porovnání s i.v. standardem je přibližně 72 % (63-80 %).

Relativní biologická dostupnost u tobolek s prodlouženým uvolňováním v porovnání s perorálně podaným roztokem je 92 % (83-103 %).

Maximální plazmatické koncentrace lékových forem s prodlouženým uvolňováním je dosaženo po 4–6 hodinách.

### Distribuce

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

### Biotransformace

Urapidil je metabolizován především v játrech. Hlavním metabolitem, který nemá významnou antihypertenzní účinnost, je urapidil hydroxylovaný v poloze 4 fenylového jádra. Metabolit O- demetylurapidil má přibližně stejnou biologickou aktivitu jako urapidil, ale je k dispozici pouze v malých množstvích.

### Eliminace

Eliminace urapidilu a jeho metabolitů se u člověka z 50-70 % uskutečňuje ledvinami, z toho asi 15 % je farmakologicky aktivní urapidil, zbytek je vylučován stolicí. Eliminační poločas je asi 4,7 (3,3–7,6) hodin.

### Zvláštní populace

U starších pacientů a u pacientů s pokročilým selháním jater nebo ledvin se snižuje distribuční objem i clearance a eliminační poločas je delší.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Akutní toxicita

Akutní toxicita urapidil hydrochloridu byla zkoumána ve studiích na myších a potkanech. Hodnoty LD<sub>50</sub> (vztažené k bázi urapidilu) byly mezi 508 až 750 mg/kg tělesné hmotnosti po perorálním podání a mezi 140 až 260 mg/kg tělesné hmotnosti po intravenózním podání.

Hlavními symptomy toxicity byly: sedace, ptóza, snížení motility, ztráta ochranných reflexů, hypotermie, lapání po dechu, cyanóza, tremor a křeče před smrtí.

### Chronická toxicita/subchronická toxicita

Chronická toxicita byla zkoumána ve studiích na potkanech po perorálním podání v potravě po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 250 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Byly pozorovány: sedace, ptóza, snížení nárůstu tělesné hmotnosti, prodloužení estrálního cyklu a snížení hmotnosti dělohy.

Chronická toxicita byla zkoumána ve studiích na psech po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 64 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávky nad 30 mg/kg tělesné hmotnosti/den a vyšší způsobily sedaci, nadměrné slinění a tremor. U psů nebyly pozorovány žádné klinické ani histopatologické změny.

### Mutagení a tumorigenní potenciál

Urapidil neprokázal žádné mutagení vlastnosti ve studiích na bakteriích (Amesův test, tzv. host-mediated assay), s lidskými lymfocyty a v kostní dřeni při metafázovém testu na myších. Test na opravy DNA na potkaních hepatocytech byl negativní.

Studie karcinogenity u myší a potkanů trvající více než 18 a 24 měsíců nepřinesly žádné informace o tumorigenním potenciálu s významem pro člověka. Speciální studie na myších a potkanech ukázaly, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktinu, což u hlodavců vede ke stimulaci růstu prsní tkáně. Na základě znalostí mechanismu účinku se výskyt tohoto účinku u lidí po podání terapeutických dávek neočekává a v klinických studiích nebyl pozorován.

### Reprodukční a vývojová toxikologie

Reprodukční toxikologické studie na potkanech, myších a králících neprokázaly teratogenní účinek. Studie chronické toxicity a reprodukční toxikologické studie s urapidilem na potkanech a myších prokázaly vliv na samčí fertilitu a zjistily histopatologické nálezy na samičích reprodukčních orgánech. Prodloužení estrálního cyklu nebo jeho absence u samic potkanů jako i snížení hmotnosti dělohy bylo způsobeno zvýšenými hladinami prolaktinu a po ukončení léčby bylo reverzibilní. Samičí fertilita nebyla narušena. Vzhledem k mezidruhovým rozdílům není znám význam těchto zjištění pro člověka. V

dlouhodobých klinických studiích nebyl zaznamenán žádný vliv na ženský hypofyzárně-gonádový systém.

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na králících bylo pozorováno, že při dávkách, které způsobují mateřskou toxicitu, lze pozorovat zvýšenou úmrtnost plodu.

Generace F1 v perinatálních a postnatálních studiích na potkanech ukázala zvýšenou úmrtnost plodu a sníženou porodní hmotnost způsobené urapidilem. Generace F2 byla bez nálezů.

Nebyly předloženy žádné toxikokinetické údaje ( $C_{max}$ , AUC). Proto nelze odhadnout bezpečnostní rozpětí 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

#### 30mg tobolka:

želatina

oxid titaničitý (E171)

natrium-lauryl-sulfát

erythrosin (E127)

chinolinová žluť (E104)

#### 60mg tobolka:

želatina

oxid titaničitý (E171)

brilantní modrá FCF (E133)

azorubin (E122)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Tobolky se mají spotřebovat do 50 dnů po prvním otevření lahvičky.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s polypropylenovým víčkem s vysoušedlem nebo s indukčním těsněním bez vysoušedla.

Krabička s 30, 50, 60 a 100 tvrdými tobolkami s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Rambuza 30 mg: 58/1054/16-C

Rambuza 60 mg: 58/1055/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 2. 2020

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 7. 2023