

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Urapidil Kalceks 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
Urapidil Kalceks 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg urapidila.
Ena ampula s 5 ml raztopine vsebuje 25 mg urapidila.
Ena ampula z 10 ml raztopine vsebuje 50 mg urapidila.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje propilenglikol (E1520).

1 ml raztopine vsebuje 100 mg propilenglikola.

5 ml raztopine vsebuje 500 mg propilenglikola.

10 ml raztopine vsebuje 1000 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje
Bistra brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.
pH vrednost med 5,6 in 6,6.
Osmolalnost približno 1700 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nujna hipertenzivna stanja (npr. hipertenzivne krize), hude do izjemno hude oblike hipertenzivne bolezni, refraktorna hipertenzija.

Kontrolirano znižanje krvnega tlaka pri hipertenzivnih bolnikih med operacijo in/ali po njej.

Zdravilo Urapidil Kalceks je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nujna hipertenzivna stanja, hude do izjemno hude oblike hipertenzije in refraktorna hipertenzija.

1) Intravenska injekcija

10-50 mg urapidila v obliki injekcije počasi intravensko infundiramo s stalnim spremljanjem krvnega tlaka.

Hipotenzivni učinek lahko pričakujemo v 5 minutah po injiciranju. Glede na odziv krvnega tlaka je mogoče injiciranje urapidila ponoviti.

2) Kontinuirana intravenska kapljična infuzija ali kontinuirano infundiranje s perfuzorjem

Raztopina za kontinuirano kapljično infuzijo, ki se uporablja za vzdrževanje krvnega tlaka, doseženega z injekcijo, se pripravi na naslednji način: 250 mg urapidila se običajno doda v 500 ml združljive

raztopine za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

Ko se za dajanje vzdrževalnega odmerka uporablja perfuzor, se 20 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (= 100 mg urapidila) izvleče v perfuzor in razredči do volumna 50 ml z združljivo raztopino za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

Največja združljiva količina je 4 mg urapidila na ml raztopine za infundiranje.

Hitrost infundiranja

Hitrost infundiranja mora temeljiti na odzivu krvnega tlaka pri posamezniku.

Začetna priporočena hitrost: 2 mg/min.

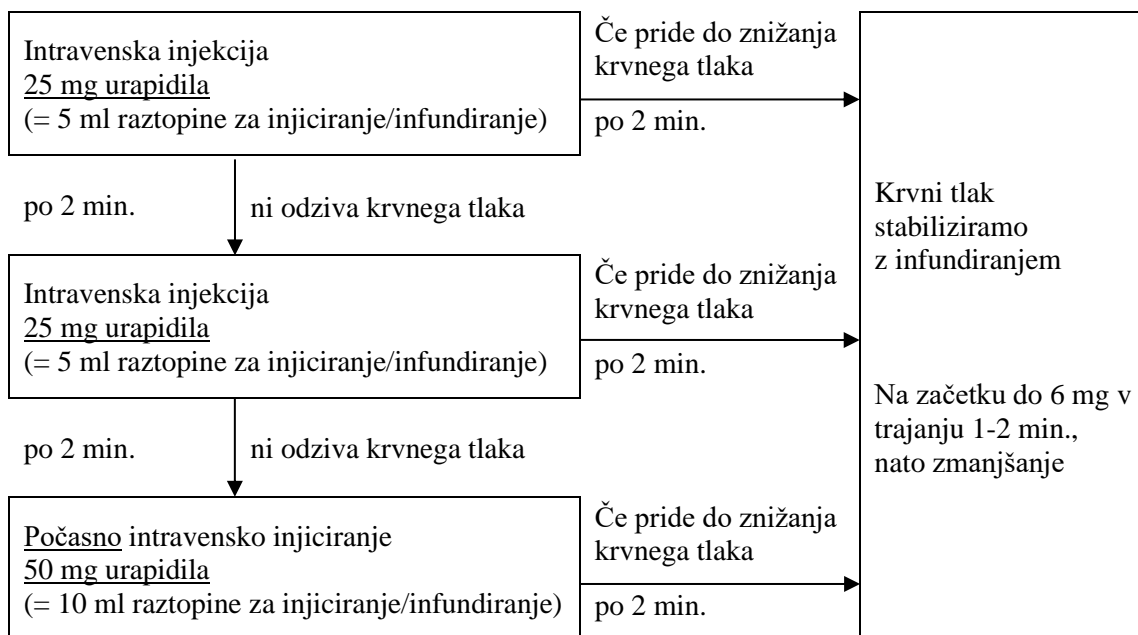
Obseg znižanja krvnega tlaka je odvisen od odmerka, ki se infundira v prvih 15 minutah. Nato je mogoče nastavljeni krvni tlak vzdrževati z veliko manjšimi odmerki.

Vzdrževalni odmerek: Povprečno 9 mg/h na podlagi 250 mg urapidila, dodanega 500 ml raztopine za infundiranje, je enako 1 mg = 44 kapljic = 2,2 ml.

Kontrolirano znižanje krvnega tlaka pri hipertenziji med operacijo in/ali po njej

Za vzdrževanje krvnega tlaka, doseženega z injekcijo, se uporablja kontinuirano infundiranje s perfuzorjem ali kontinuirano kapljično infundiranje.

Shema odmerjanja



Posebne skupine bolnikov

Odmerjanje pri okvarjenem delovanju jeter

Pri bolnikih z jetrno disfunkcijo bo morda treba odmerek urapidila zmanjšati.

Odmerjanje pri okvarjenem delovanju ledvic

Pri bolnikih z ledvično disfunkcijo bo morda treba odmerek urapidila zmanjšati.

Starejši

Pri starejših bolnikih je treba antihipertenzive na začetku zdravljenja dajati previdno in v manjših odmerkih, saj je občutljivost na ta zdravila pri teh bolnikih pogosto zmanjšana.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost urapidila pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Urapidil Kalceks se daje intravensko v obliki injekcije ali infuzije bolnikom, ki ležijo na hrbtu. Možne so posamezne ali ponavljajoče injekcije in dolgoročne infuzije. Injekcije se lahko kombinirajo z nadaljevanjem z dolgoročnimi infuzijami.

Pri prekrivanju z akutnim parenteralnim zdravljenjem, je mogoč prehod na vzdrževalno terapijo s peroralnimi antihipertenzivi.

Za varnost pred toksikološkimi učinki ni dovoljeno prekoračiti 7-dnevnega zdravljenja, kolikor antihipertenzivno parenteralno zdravljenje običajno tudi traja. Parenteralno zdravljenje lahko ponovimo, če se hipertenzija pojavi ponovno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Urapidil Kalceks se ne sme uporabljati v primerih:

- preobčutljivosti (alergije) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikov z aortno istmično stenozo in arteriovenskim šantom (razen pri hemodinamsko neaktivnem dializnem šantu);
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Prehitro znižanje krvnega tlaka lahko povzroči bradikardijo ali srčni zastoj.

Med operacijo katarakte so pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo ali so se zdravili s tamsulozinom, opazili "Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice" (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome; različica sindroma majhne zenice). Prejeta so bili posamezna poročila z drugimi zaviralci alfa₁ in možnosti učinka razreda ni mogoče izključiti. Ker lahko IFIS povzroči večje število zapletov med operacijo katarakte, je treba očesnega kirurga o trenutni ali pretekli uporabi zaviralcev alfa₁ obvestiti pred operacijo.

Varnostni ukrepi

Posebna previdnost pri uporabi urapidila je potrebna v naslednjih primerih:

- srčno popuščanje zaradi mehanske funkcionalne ovire, npr. stenoze aortne ali mitralne zaklopke, pljučne embolije ali okvare srčne funkcije zaradi bolezni osrčnika;
- bolniki z jetrno disfunkcijo;
- bolniki z zmerno do hudo ledvično disfunkcijo;
- starejši bolniki;
- bolnikov, ki se hkrati zdravijo s cimetidinom (glejte poglavje 4.5).

Če je bil predhodno apliciran kateri koli drugi antihipertenziv, se urapidila ne sme uporabiti, dokler ne preteče dovolj časa, da učinki predhodnega zdravila/zdravil izzvenijo. Izbrati je treba ustrezno manjši odmerek urapidila.

Pomožne snovi

Zdravilo Urapidil Kalceks vsebuje propilenglikol (E1520)

Propilenglikol (glejte poglavje 2) v tem zdravilu ima lahko enak učinek kot pitje alkohola in poveča možnost nastanka neželenih učinkov

Pri nosečnicah in bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic se lahko to zdravilo uporablja le po priporočilu zdravnika. Med dajanjem tega zdravila se lahko po navodilih zdravnika izvaja dodatno spremljanje.

Zdravilo Urapidil Kalceks vsebuje natrij

To zdravilo vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antihipertenzivni učinek urapidila lahko okrepijo sočasno uporabljeni zaviralci receptorjev alfa, vazodilatatorji in drugi antihipertenzivi, pa tudi pri zmanjšanem volumnu (driska, bruhanje) in alkoholu. Pri sočasni uporabi cimetidina je mogoče pričakovati 15-% povečanje ravni urapidila v serumu. Ker še vedno ni zadostnih izkušenj glede kombiniranega zdravljenja z zaviralci ACE, takšno zdravljenje trenutno ni priporočljivo.

Urapidil v velikih odmerkih lahko podaljša trajanje delovanja barbituratov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Uporaba zdravila se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Do danes podatkov o uporabi urapidila pri nosečnicah ni ali jih je zelo malo.

Študije na podganah so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Urapidil prehaja skozi posteljico.

Tega zdravila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z urapidilom.

Dojenje

Ni znano, ali se urapidil izloča v materino mleko. Tveganja za novorojence/dojenčke ni mogoče izključiti. To zdravilo se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Klinične študije o plodnosti moških in žensk niso bile izvedene. Študije na živalih so pokazale, da urapidil vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi različnih neželenih učinkov, ki so odvisni od posameznika, lahko urapidil, tudi če se uporablja v skladu z navodili, poslabša sposobnost vožnje, upravljanja strojev ali opravljanja potencialno nevarnega dela. To velja zlasti na začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka ali spremembi zdravila in v povezavi z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

V večini primerov so naslednji neželeni učinki posledica prehitrega padca krvnega tlaka. Vendar so klinične izkušnje pokazale, da tudi med dolgotrajnim infundiranjem izzvenijo v nekaj minutah. Zato je treba odločitev o prekinitvi zdravljenja sprejeti glede na resnost neželenih učinkov.

Za izražanje pogostnosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje kategorije:

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Organski sistem					
Psihiatrične motnje		motnje spanja		nemir	
Bolezni živčevja	omotica,				

	glavobol				
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija, bradikardija, občutek stiskanja ali bolečine v prsnem košu (podobno angini pektoris), dispneja			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija (ortostatska disregulacija)			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			zamašen nos		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, suha usta			
Bolezni kože in podkožja		epizoda hiperhidroze	preobčutljivost, kot so pruritus, rdečica kože, eksantem		angioedem, urtikarija
Bolezni sečil				povečana potreba po uriniranju, povečana urinska inkontinenca	
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost			
Preiskave		nepravilen srčni utrip		zmanjšano število trombocitov*	

* V zelo redkih izoliranih primerih so opazili zmanjšanje števila trombocitov v časovni povezavi s peroralnim jemanjem urapidila. Vzročne povezave z zdravljenjem z urapidilom ni bilo mogoče dokazati, npr. z imunohematološkimi testi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Obtočila: omotica, ortostatski sindrom, kolaps.

Osrednji živčni sistem: utrujenost in zmanjšana odzivnost.

Ukrepi za obravnavo prevelikega odmerka

Prevelik padec krvnega tlaka je mogoče izboljšati z dvigovanjem nog in nadomeščanjem volumna. Če ti ukrepi ne zadoščajo, se lahko dajejo vazokonstriktorji v obliki počasnega intravenskega injiciranja s spremljanjem krvnega tlaka. V zelo redkih primerih je potrebno dajanje kateholaminov (npr. adrenalin 0,5-1,0 mg, razredčen v 10 ml z izotonično raztopino natrijevega klorida).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antiadrenergiki s perifernim delovanjem, zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: C02CA06

Mehanizem delovanja

Urapidil znižuje sistolični in diastolični tlak z zmanjšanjem perifernega upora.

Srčna frekvenca ostaja v glavnem konstantna.

Minutni volumen srca se ne spremeni; minutni volumen srca, ki je zmanjšan zaradi visokega upora proti iztisu, se lahko poveča.

Urapidil je vazodilator, ki deluje centralno in periferno.

Periferno lahko urapidil zavira predvsem postsinaptične receptorje alfa₁, s čimer zavira vazokonstriktorno delovanje kateholaminov.

Centralno urapidil spremeni aktivnost regulacijskih centrov obtočil, kar preprečuje refleksno zvišanje tonusa simpatičnega živčnega sistema ali znižuje simpatični tonus. Urapidil regulira krvni tlak in simpatični tonus z zaviranjem aktivnosti adrenergičnih receptorjev α_1 in stimulacijo serotonergičnih receptorjev 5-HT_{1A}.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem dajanju 25 mg urapidila opazimo dvofazno napredovanje njegove koncentracije v krvi (začetna porazdelitvena faza, končna faza izločanja).

Razpolovni čas porazdelitvene faze je približno 35 min. Porazdelitveni volumen je 0,8 (0,6-1,2) litra/kg.

Po intravenskem bolusnem injiciranju je bil izmerjen razpolovni čas izločanja iz seruma 2,7 (1,8-3,9) ure.

Vezava urapidila na beljakovine v plazmi (serum pri človeku) *in vitro* je 80 %. Ta relativno nizka vezava urapidila na beljakovine v plazmi lahko pojasni, da doslej ni bilo znanih interakcij med urapidilom in zdravili z visoko vezavo na beljakovine v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je 0,77 litrov/kg telesne mase. Snov prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in skozi posteljico.

Biotransformacija

Urapidil se pretežno presnavlja v jetrih. Glavni presnovek je hidroksiliran urapidil na 4. mestu fenilnega obroča, ki nima opazne antihipertenzivne aktivnosti. O-demetiliran urapidilov presnovek ima približno enako biološko aktivnost kot urapidil, vendar se proizvaja le v manjši meri.

Izločanje

Urapidil in njegovi presnovki se pri človeku od 50-70 % izločajo skozi ledvice; od tega je okoli 15 % odmerka farmakološko aktivnega urapidila; ostalo so presnovki, primarno nehipotenziven parahidroksiliran urapidil, ki se izločajo z blatom.

Posebne skupine bolnikov

V primerih napredovale jetrne in/ali ledvične okvare ter pri starejših bolnikih sta volumen porazdelitve in očistek urapidila zmanjšana; razpolovna doba izločanja se podaljša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

V toksikoloških študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri miših, podganah in kuncih niso ugotovili teratogenih učinkov urapidila.

V toksikoloških študijah kronične toksičnosti in toksikoloških študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so bili ugotovljeni učinki na plodnost samcev ter histopatološke ugotovitve na reproduktivnih organih samic.

Podaljšan ali odsoten ciklus estrusa, opažen pri samicah podgan, in zmanjšana masa maternice sta posledica povišane ravni prolaktina, ki jo je povzročilo zdravljenje z urapidilom, in sta bila po končanem zdravljenju reverzibilna. Neželenega vpliva na plodnost pri samicah ni bilo. Pomen teh ugotovitev za ljudi zaradi razlik med vrstami ni znan. V dolgoročnih kliničnih študijah pri ženskah niso opazili vpliva na pituitarni-gonadni sistem.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so opazili povečano stopnjo smrtnosti fetusov skupaj s sočasno toksičnostjo za mater.

V peri- in postnatalnih študijah na podganah so pri generaciji F1 zaradi urapidila ugotovili povečano smrtnost ploda in zmanjšano porodno telesno malo. Pri generaciji F2 ni bilo nobenih izsledkov. Toksikokinetični podatki (C_{max} , AUC) niso bili predloženi. Varnostnih intervalov glede klinične izpostavljenosti zato ni mogoče oceniti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina, koncentrirana
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
dinatrijev fosfat dihidrat
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Urapidil Kalceks se ne sme mešati z alkalnimi raztopinami za injiciranje ali infundiranje, ker lahko kislost raztopine povzroči motnost ali oborine.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 50 ur pri temperaturi 25 °C in 2-8 °C

pri razredčitvi v 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) glukoze ali 100 mg/ml (10 %) glukoze raztopine za infundiranje.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2-8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in potrjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml ali 10 ml, ampule iz brezbarvnega stekla tipa I z zarezo.

5 ampul je pakiranih v vložek. Vložek je pakiran v kartonsko škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule. Neuporabljeni del je treba zavreči.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti je dovoljeno le bistre raztopine brez delcev.

Možno je redčenje z:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje;
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje;
- 100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze za infundiranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03038/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 9. 2023