

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urapidil KALCEKS, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Urapidil KALCEKS, 50 mg, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg urapidylu.

Każda ampułka z 5 ml roztworu zawiera 25 mg urapidylu.

Każda ampułka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg urapidylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy.

1 ml roztworu zawiera 100 mg glikolu propylenowego.

5 ml roztworu zawiera 500 mg glikolu propylenowego.

10 ml roztworu zawiera 1 000 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

pH od 5,6 do 6,6.

Osmolalność w przybliżeniu 1700 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przełom nadciśnieniowy), ciężkie do bardzo ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie oporne na leczenie.

Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem w trakcie i (lub) po zabiegu chirurgicznym.

Urapidil KALCEKS jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przełom nadciśnieniowy), ciężkie do bardzo ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia opornego na leczenie

1) Wstrzyknięcie dożylnie

We wstrzyknięciu podaje się powoli 10-50 mg urapidylu – przy stałym monitorowaniu ciśnienia krwi. Obniżenia ciśnienia krwi można spodziewać się w ciągu 5 minut po wstrzyknięciu. W zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, wstrzyknięcie urapidylu można powtórzyć.

2) Infuzja dożylna lub infuzja ciągła z użyciem pompy infuzyjnej

Roztwór do ciągłego wlewu dożylnego, używany do utrzymywania ciśnienia krwi osiągniętego po

wstrzyknięciu, przygotowuje się w następujący sposób: 250 mg urapidylu jest zwykle dodawane do 500 ml zgodnego roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6).

Podczas używania pompy infuzyjnej do podania dawki podtrzymującej, 20 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji (= 100 mg urapidylu) należy pobrać do pompy infuzyjnej i rozcieńczyć do objętości 50 ml zgodnym roztworem do infuzji (patrz punkt 6.6)

Maksymalna zgodna ilość urapidylu wynosi 4 mg na ml roztworu do infuzji.

Szybkość podawania

Szybkość wlewu zależy od indywidualnych wartości ciśnienia pacjenta.

Początkowa szybkość infuzji wynosi: 2 mg/min.

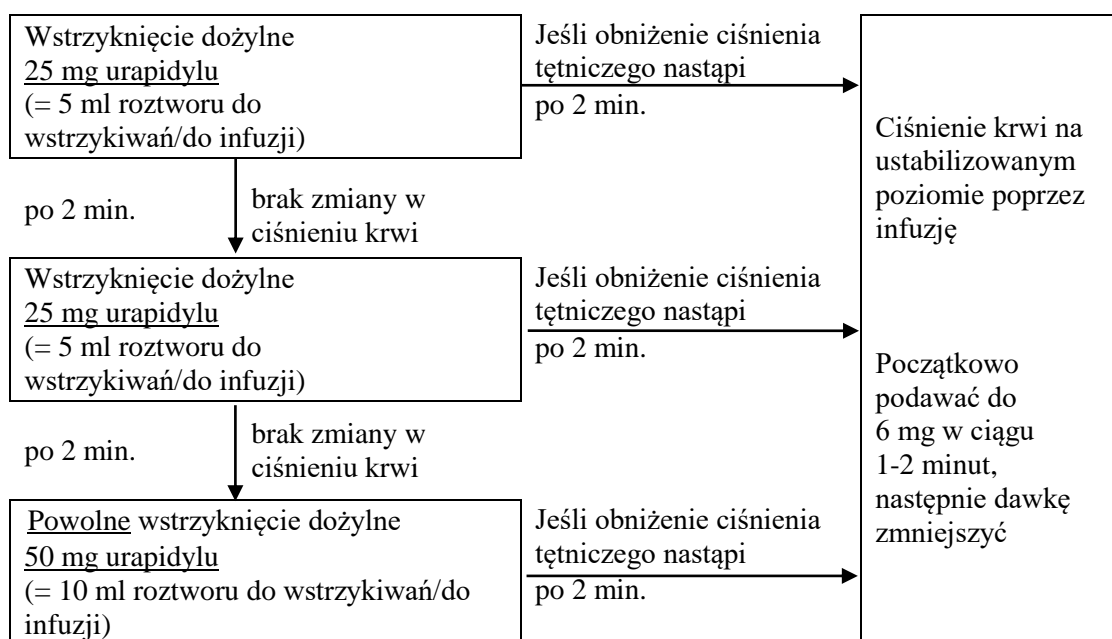
Stopień obniżenia ciśnienia krwi zostanie określony na podstawie dawki podanej w ciągu pierwszych 15 minut. Zamierzony poziom ciśnienia krwi można następnie utrzymać przy znacznie mniejszych dawkach.

Dawka podtrzymująca: średnio 9 mg/h, dotyczy to 250 mg urapidylu dodanego do 500 ml roztworu do infuzji, co odpowiada 1 mg = 44 krople = 2,2 ml.

Zmniejszenie wysokiego ciśnienia krwi podczas i (lub) po operacji

Aby utrzymać poziom ciśnienia krwi osiągnięty za pomocą wstrzyknięcia, stosuje się ciągłą infuzję przez pompę infuzyjną lub ciągły wlew dożylny.

Schemat dawkowania



Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki urapidylu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki urapidylu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwnadciśnieniowe muszą być podawane ze szczególną ostrożnością, początkowo w małych dawkach, ze względu na zmienioną wrażliwość tych pacjentów

na leki z tej grupy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania urapidylu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Urapidil KALCEKS jest podawany dożylnie we wstrzyknięciu lub jako infuzja, pacjent powinien być w pozycji leżącej. Dawkę podaje się w postaci pojedynczego, jak i wielokrotnego wstrzyknięcia, a także w wolnej infuzji. Wstrzyknięcia mogą być następnie łączone z wolnym wlewem.

Przy nałożeniu się z ostrą terapią pozajelitową, możliwa jest zmiana na terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W celu zabezpieczenia się przed skutkami toksykologicznymi, leczenia nie należy stosować dłużej niż 7 dni, co ma również zastosowanie w przypadku pozajelitowej terapii przeciwnadciśnieniowej.

W przypadku nawrotu nadciśnienia, leczenie pozajelitowe można powtórzyć.

4.3 Przeciwwskazania

Urapidilu KALCEKS nie wolno stosować w przypadku:

- nadwrażliwości (alergii) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów ze zwężeniem cieśni aorty i przetoką tętniczo-żylną (z wyjątkiem: nieczynnej hemodynamicznie przetoki do dializy).
- Karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Zbyt gwałtowny spadek ciśnienia krwi może spowodować bradykardię lub zatrzymanie akcji serca.

Podczas operacji zaćmy, u niektórych pacjentów aktualnie lub w przeszłości leczonych tamsulozyną obserwowano „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (ang. IFIS - *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, odmiana zespołu małej źrenicy). Otrzymano również pojedyncze zgłoszenia dotyczące innych alfa₁-adrenolityków i nie można wykluczyć efektu klasy. Ponieważ IFIS może prowadzić do nasilenia powikłań podczas operacji zaćmy lub po zabiegu, przed operacją należy poinformować okulistę o stosowaniu w przeszłości lub obecnie leków alfa₁-adrenolitycznych.

Środki ostrożności

Szczególne ostrożności jest wskazana podczas stosowania urapidylu w następujących przypadkach:

- niewydolność serca spowodowana mechaniczną przeszkodą czynnościową, np. zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, zatorem tętnicy płucnej lub zaburzeniami czynności serca spowodowanymi chorobą osierdza;
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby;
- u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów w podeszłym wieku;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie cymetydynę (patrz punkt 4.5).

Jeśli inne leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej zostały podane wcześniej, należy pozostawić wystarczająco dużo czasu, aby zastosowane uprzednio leki przeciwnadciśnieniowe zaczęły działać. Należy dobrać odpowiednio mniejszą dawkę urapidylu.

Substancje pomocnicze

Lek Urapidil KALCEKS zawiera glikol propylenowy (E1520)

Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy (patrz punkt 2), który może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu i zwiększać prawdopodobieństwo działań niepożądanych.

Kobiety w ciąży, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek nie powinni przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentów.

Urapidil KALCEKS zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml roztworu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie hipotensyjne urapidylu może być nasilone przez jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych, leków rozszerzających naczynia oraz innych leków hipotensyjnych, a także w stanach odwodnienia organizmu (biegunka, wymioty) i po spożyciu alkoholu.

W przypadku jednoczesnego podawania cymetydyny można spodziewać się 15% wzrostu stężenia urapidylu w surowicy.

Ponieważ wciąż nie ma wystarczających doświadczeń w zakresie skojarzonego leczenia inhibitorami ACE, takie leczenie nie jest obecnie zalecane.

Urapidyl w dużych dawkach może wydłużyć czas działania barbituranów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Ciąża

W chwili obecnej nie istnieje lub jest bardzo ograniczona liczba danych dotyczących stosowania urapidylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Urapidyl przenika przez łożysko.

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że leczenie urapidylem jest wymagane ze względu na stan kliniczny kobiety.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy urapidyl przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Tego produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących płodności mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że urapidyl wpływa na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na indywidualne reakcje na produkt, które występują w zależności od pacjenta, urapidyl może, nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania potencjalnie niebezpiecznych prac. Dotyczy to w szczególności początku leczenia, gdy następuje zwiększenie dawki lub zmiana leczenia oraz w skojarzeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

W większości przypadków poniższe działania niepożądane można przypisać zbyt szybkiemu spadkowi ciśnienia krwi. Jednak doświadczenie kliniczne pokazuje, że ustępują one w ciągu kilku minut, nawet podczas długotrwałych infuzji. Dlatego decyzja o przerwaniu leczenia należy podjąć w zależności od nasilenia działań niepożądanych.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| Klasyfikacja układów i narządów / Częstość | często | niezbyt często | rzadko | bardzo rzadko | częstość nieznana |
|--|---------------------------|--|---|--|------------------------------------|
| Zaburzenia psychiczne | | zaburzenia snu | | niepokój | |
| Zaburzenia układu nerwowego | zawroty głowy, bóle głowy | | | | |
| Zaburzenia serca | | kołatanie serca, tachykardia, bradykardia, uczucie ucisku lub ból za mostkiem (objawy podobne do dławicy piersiowej), duszność | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku zmiany pozycji ciała (niedociśnienie ortostatyczne) | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | przekrwienie błony śluzowej nosa | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności | wymioty, biegunka, suchość w jamie ustnej | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | epizod nadmiernej potliwości | nadwrażliwość, taka jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka | | obrzęk naczynioruch-owy, pokrzywka |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | | | | zwiększona potrzeba oddawania moczu, nasilone nietrzymanie moczu | |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|----------|-----------------|--|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | priapizm | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | zmęczenie | | | |
| Badania diagnostyczne | | nieregularna częstość pracy serca | | małopłytkowość* | |

* W bardzo rzadkich, pojedynczych przypadkach, w powiązaniu z czasowym, doustnym podaniem urapidylu obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi. Nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem urapidylem – np. badaniami immunohematologicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Krążenie: zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, zapaść.

Ośrodkowy układ nerwowy: zmęczenie i zmniejszona szybkość reakcji.

Leczenie przedawkowania

Nadmiernemu obniżeniu ciśnienia krwi można przeciwdziałać poprzez ułożenie pacjenta z wysoko uniesionymi nogami i uzupełnienie objętości płynów ustrojowych. Jeżeli te środki będą niewystarczające, można powoli wstrzyknąć dożylnie, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia krwi, lek zwężający naczynia krwionośne. W bardzo rzadkich przypadkach może być konieczne dożylnie podanie amin katecholowych (np. adrenaliny, 0,5-1,0 mg rozcieńczone do 10 ml izotonicznym roztworem chlorku sodu).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, adrenolityczne działające obwodowo, blokujące receptory alfa-adrenergiczne, kod ATC: C02CA06

Mechanizm działania

Urapidyl prowadzi do obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez zmniejszenie oporu obwodowego. Tętno przeważnie pozostaje niezmienione.

Rzut minutowy serca nie ulega zmianie; rzut minutowy może wzrosnąć w przypadku, gdy był obniżony w wyniku zwiększonego obciążenia następczego.

Urapidyl rozszerza naczynia krwionośne działając zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo.

Obwodowo, urapidyl blokuje głównie postsynaptyczne receptory alfa-₁ i w ten sposób hamuje zwężające naczynia działanie amin katecholowych.

Ośrodkowo, urapidyl moduluje aktywność ośrodków regulacji krążenia, zapobiegając odruchowemu pobudzeniu lub hamowaniu układu współczulnego.

Urapidyl reguluje ciśnienie krwi i układ współczulny poprzez hamowanie aktywności receptorów α_1 -adrenergicznych i stymulację receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A}.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym 25 mg urapidylu mierzy się dwie fazy zmian stężeń we krwi (początkowa faza dystrybucji, końcowa faza eliminacji).

Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 35 minut. Objętość dystrybucji wynosi 0,8 (0,6-1,2) litra/kg.

Okres półtrwania urapidylu w osoczu po szybkim podaniu dożylnym wynosi 2,7 godz. (1,8-3,9 godz.).

Wiązanie urapidylu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi 80%. Względnie słabe wiązanie urapidylu z białkami osocza może tłumaczyć, dlaczego do tej pory nie są znane żadne interakcje pomiędzy urapidylem a lekami o wysokim stopniu wiązania z białkami osocza.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,77 litra/kg masy ciała. Urapidyl przechodzi przez barierę krew-mózg i przenika do łożyska.

Metabolizm

Urapidyl jest metabolizowany głównie w wątrobie. Głównym metabolitem jest hydroksylowany urapidyl w pozycji 4 pierścienia fenyloвого, który nie ma zauważalnego działania przeciwnadciśnieniowego. O-demetylowany metabolit urapidylu ma mniej więcej taką samą aktywność biologiczną jak urapidyl, ale jest wytwarzany tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

U ludzi urapidyl oraz jego metabolity są eliminowane przez nerki w 50-70%, z czego 15% podawanej dawki jest wydalane w postaci farmakologicznie aktywnego urapidylu; pozostała część, w postaci metabolitów, wydalana jest z kałem, głównie jako nie-hipotensyjny parahydroksylowany urapidyl.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby i (lub) nerek, jak również u pacjentów w podeszłym wieku, objętość dystrybucji i klirens urapidylu są zmniejszone; okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

Podczas badań toksykologicznych dotyczących reprodukcji na myszach, szczurach i królikach, nie stwierdzono działania teratogennego związanego z urapidylem.

Podczas badań toksykologicznych nad toksycznością przewlekłą oraz badań toksykologicznych dotyczących reprodukcji na szczurach i myszach, stwierdzono wpływ na płodność samców, a także uzyskano wyniki histopatologiczne dotyczące narządów rozrodczych samic.

Przedłużony cykl rujowy lub jego brak obserwowany u samic szczurów oraz zmniejszoną masę macicy, przypisuje się zwiększonemu poziomowi prolaktyny wywołanemu leczeniem urapidylem i ustępowały one po zakończeniu leczenia. Nie wpłynęło to niekorzystnie na płodność samic.

Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane ze względu na różnice między gatunkami.

W długotrwałych badaniach klinicznych nie obserwowano wpływu na układ przysadka-gruczoły płciowe u kobiet.

W badaniach rozwoju zarodka lub płodu na królikach obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów wraz z towarzyszącą toksycznością dla matek.

Pokolenie F1 w badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach wykazało zwiększoną śmiertelność płodów z powodu urapidylu i zmniejszoną masę urodzeniową. Brak ustaleń dla pokolenia F2. Nie przedstawiono żadnych danych toksykokinetycznych (C_{max} , AUC). W związku z tym nie można oszacować odstępów bezpieczeństwa w odniesieniu do ekspozycji klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny stężony
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Glikol propylenowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Urapidilu KALCEKS nie wolno łączyć z alkalicznymi roztworami do wstrzykiwań lub infuzji, ponieważ może nastąpić ich zmętnienie lub flokulacja z powodu kwaśnych właściwości roztworu. Tego produktu leczniczego nie wolno łączyć z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 50 godz. w temperaturze 25°C i w 2-8°C po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9 %) sodu chlorku lub 50 mg/ml (5%) glukozy, lub 100 mg/ml (10%) roztworze glukozy do infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, który zwykle nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 5 ml lub 10 ml z punktem przełamania (*one point cut*). 5 ampulek zapakowanych jest we wkładkę. Całość zapakowana jest w tekturowe pudełko.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Zużyć natychmiast po otwarciu ampułki. Należy wyrzucić wszystkie niewykorzystane pozostałości. Ten produkt leczniczy powinien być sprawdzony wizualnie przed użyciem. Można podać tylko przezroczysty i wolny od cząsteczek roztwór.

Może być rozcieńczany z:

- 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji;
- 100 mg/ml (10%) roztworem glukozy do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Urapidil KALCEKS, 25 mg: 26414
Urapidil KALCEKS, 50 mg: 26415

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maj 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/06/2022