

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Urapidil Kalceks 25 mg injekčný/infúzny roztok
Urapidil Kalceks 50 mg injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 5 mg urapidilu.
Každá ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 25 mg urapidilu.
Každá ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 50 mg urapidilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje propylénglykol (E1520).
1 ml roztoku obsahuje 100 mg propylénglykolu.
5 ml roztoku obsahuje 500 mg propylénglykolu.
10 ml roztoku obsahuje 1 000 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.
Číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.
pH medzi 5,6 a 6,6.
Osmolalita približne 1700 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kritické nárasty krvného tlaku (napr. hypertenzná kríza), ťažké alebo veľmi ťažké formy hypertenzie, hypertenzia rezistentná na liečbu.
Kontrolované znižovanie krvného tlaku u pacientov s hypertenziou počas a/alebo po chirurgickom zákroku.

Urapidil Kalceks je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzná kríza, závažné alebo veľmi závažné formy hypertenzie a hypertenzia rezistentná na liečbu

1) Intravenózna injekcia

Za stáleho monitorovania krvného tlaku sa injekciou pomaly podáva 10-50 mg urapidilu intravenózne. Hypotenzný účinok možno očakávať do 5 minút po podaní injekcie. V závislosti od odpovede krvného tlaku možno injekciu urapidilu podať opakovane.

2) Kontinuálna intravenózna kvapková infúzia alebo kontinuálna infúzia pomocou injekčnej pumpy

Roztok na kontinuálnu kvapkovú infúziu, ktorá sa používa na udržanie hladiny krvného tlaku dosiahnutej injekciou, sa pripraví nasledujúcim spôsobom: 250 mg urapidilu sa zvyčajne pridá do 500 ml kompatibilného infúzneho roztoku (pozri časť 6.6).

Ak sa na podanie udržiavacej dávky použije injekčná pumpa, do injekčnej pumpy sa odoberie 20 ml injekčného/infúzneho roztoku (= 100 mg urapidilu) a zriedi sa kompatibilným infúznym roztokom na objem 50 ml (pozri časť 6.6).

Maximálne kompatibilné množstvo je 4 mg urapidilu na 1 ml infúzneho roztoku.

Rýchlosť podávania

Rýchlosť infúzie má byť založená na individuálnej reakcii krvného tlaku.

Odporúčaná začiatková rýchlosť: 2 mg/min.

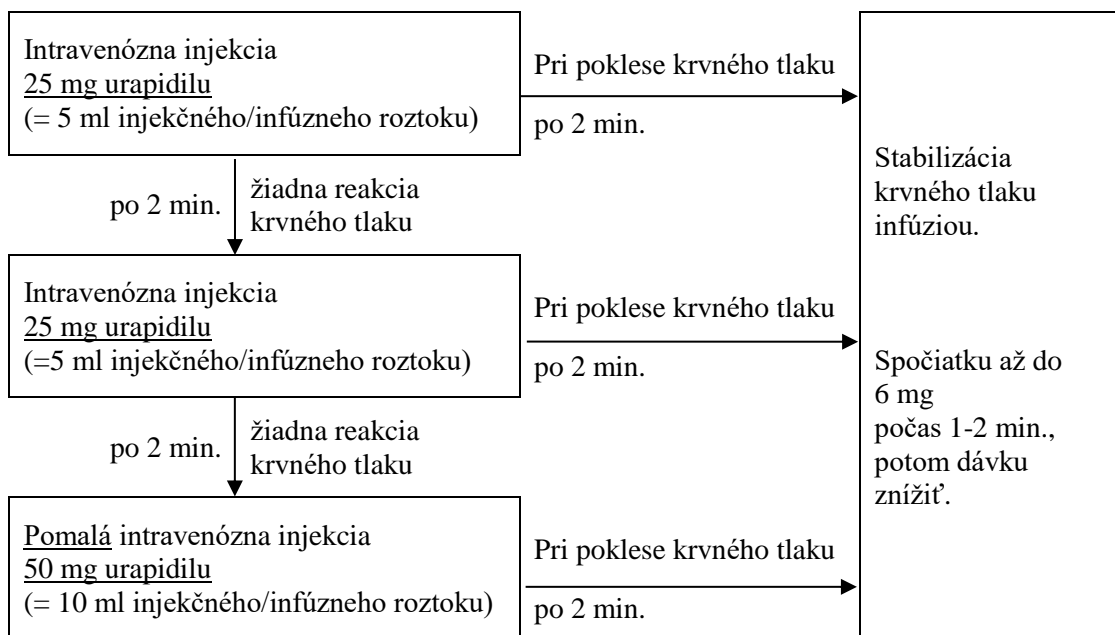
Rozsah zníženia krvného tlaku je určený dávkou podanou v prvých 15 minútach. Následne sa nastavený krvný tlak môže udržiavať na výrazne nižších dávkach.

Udržiavacia dávka: v priemere 9 mg/h, založené na 250 mg urapidilu pridaného k 500 ml infúzneho roztoku, čo zodpovedá 1 mg = 44 kvapiek = 2,2 ml.

Kontrolované znižovanie krvného tlaku pri hypertenzii počas a/alebo po operácii

Na udržiavanie krvného tlaku dosiahnutého injekciou sa používa kontinuálna infúzia pomocou injekčnej pumpy alebo kontinuálna kvapková infúzie.

Dávkovacia schéma



Osobitné skupiny pacientov

Dávkovanie pri poruche funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky urapidilu.

Dávkovanie pri poruche funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné zníženie dávky urapidilu.

Starší pacienti

U starších pacientov treba pristupovať k podávaniu antihypertenzív so zvýšenou opatrnosťou a na začiatku liečby podávať nižšie dávky, pretože u týchto pacientov býva často zmenená citlivosť na tieto druhy liekov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť urapidilu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Urapidil Kalceks sa podáva ležiacemu pacientovi intravenózne formou injekcie alebo infúzie. Možné sú jednorazové alebo opakované injekcie, ako aj dlhodobé infúzie. Injekcie je možné kombinovať s následnými dlhodobými infúziami.

Z parenterálnej akútnej liečby možno prejsť na udržiavaciu liečbu perorálne podávaným antihypertenzívom.

Na ochranu pred toxikologickými účinkami sa nesmie prekročiť doba liečby v trvaní 7 dní, čo je doba obvyklá aj pri parenterálnej antihypertenzívnej liečbe. Pri opätovnom náraste krvného tlaku je možné parenterálnu liečbu zopakovať.

4.3 Kontraindikácie

Urapidil Kalceks sa nesmie používať v nasledujúcich prípadoch:

- precitlivosť (alergie) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacienti so stenózou aorty a artério-venóznou fistulou (výnimka: hemodynamicky inaktívna dialyzačná fistula).
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Prívetmi prudký pokles krvného tlaku môže viesť k bradykardii alebo zastaveniu srdca.

U niektorých pacientov súbežne alebo v minulosti liečených tamsulozínom sa počas operácie katarakty pozoroval „peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrom, IFIS, variant syndrómu úzkej zrenice). Ojedinelé hlásenia boli prijaté aj pre iné blokátory alfa₁-receptorov a nemožno vylúčiť možnosť rovnakého účinku v celej skupine liečiv. Keďže IFIS môže viesť k zvýšeniu komplikácií spojených so zákrokom počas operácie, má byť očný chirurg pred začatím zákroku informovaný o súbežnom alebo predchádzajúcom použití alfa₁-blokátorov.

Opatrenia

Osobitná opatrnosť je potrebná pri použití urapidilu v nasledujúcich prípadoch:

- zlyhávanie srdca spôsobené funkčnou poruchou mechanického pôvodu, napr. stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne, pľúcnou embóliou alebo poruchou srdcovej činnosti v dôsledku ochorenia perikardu;
- pacienti s poruchou funkcie pečene;
- pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek;
- starší pacienti;
- pacienti súbežne liečení cimetidínom (pozri časť 4.5).

Ak bol skôr podaný iný antihypertenzívny liek, musí sa vyčkat' dostatočne dlhý čas na nástup jeho účinku. Zvolená dávka urapidilu sa má príslušne zredukovať.

Pomocné látky

Urapidil Kalceks obsahuje propylénglykol (E1520)

Tento liek obsahuje propylénglykol (pozri časť 2), ktorý môže mať rovnaké účinky ako konzumácia alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť nežiaducich účinkov.

U tehotných žien a pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek sa tento liek môže podávať iba po odporúčaní lekára. Počas podávania tohto lieku je možné vykonať ďalšie monitorovanie na základe pokynov lekára.

Urapidil Kalceks obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml roztoku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným podávaním blokátorov alfa-receptorov, vazodilatancií a iných antihypertenzív, ako aj stavmi zníženého objemu tekutín (hnačka, vracanie) a alkoholom.

Pri súbežne podávanom cimetidíne sa očakáva 15% zvýšenie koncentrácií urapidilu v sére.

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

Urapidil vo vysokých dávkach môže predĺžiť trvanie účinku barbiturátov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Tento liek nie je odporúčaný na použitie u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Doteraz nie sú k dispozícii žiadne alebo iba veľmi obmedzené údaje o použití urapidilu u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Urapidil prechádza cez placentu.

Tento liek sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ nie je liečba urapidilom potrebná z dôvodu klinického stavu ženy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa urapidil vylučuje do materského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Tento liek sa v období dojčenia nesmie používať.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie týkajúce sa mužskej a ženskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali, že urapidil ovplyvňuje plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kvôli rozdielnym reakciám, ktoré sa vyskytujú v závislosti od jednotlivca, môže urapidil zhoršiť schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo vykonávať potenciálne nebezpečnú prácu, aj keď je podávaný podľa pokynov. To platí najmä na začiatku liečby, kedykoľvek pri zvýšení dávky alebo zmene lieku a v súvislosti s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina prípadov nasledovných nežiaducich účinkov býva spôsobená prílišným rýchlym poklesom krvného tlaku. Avšak klinické skúsenosti ukázali, že významnú v priebehu niekoľkých minút, dokonca aj počas dlhodobej infúzie. Preto sa o prerušení liečby musí rozhodnúť v závislosti od stupňa závažnosti nežiaducich účinkov.

Na vyjadrenie frekvencie nežiaducich reakcií sa používajú nasledujúce kategórie:

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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Frekvencia Trieda orgánových systémov	časté	menej časté	zriedkavé	veľmi zriedkavé	neznáme
Psychické poruchy		poruchy spánku		nepokoj	
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia, bradykardia, pocit tlaku alebo bolesti na hrudi (ťažkosti podobné angíne pektoris), dýchavičnosť			
Poruchy ciev		posturálna hypotenzia (ortostatická dysregulácia)			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			nazálna kongescia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, sucho v ústach			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		epizódy hyperhidrózy	precitlivosť ako svrbenie, začervenanie kože, exantém		angioedém, urtikária
Poruchy obličiek a močových ciest				častejšie nutkanie na močenie, zvýšená močová inkontinencia	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			priapizmus		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		nepravidelný tep srdca		zníženie počtu trombocytov *	

* Vo veľmi zriedkavých izolovaných prípadoch bolo v časovej súvislosti s perorálnym podaním urapidilu pozorované zníženie počtu trombocytov. Nepreukázala sa príčinná súvislosť s liečbou urapidilom, napr. imuno hematologickými 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 predávkovania

Obehové príznaky: závrat, ortostatický syndróm, kolaps.

Príznaky centrálného nervového systému: vyčerpanosť a znížená reakčná schopnosť.

Liečba v prípade predávkovania

Nadmerný pokles krvného tlaku možno upraviť zdvihnutím dolných končatín a doplnením objemu telesných tekutín. V prípade, že uvedené opatrenia nie sú postačujúce, je možné pomalou intravenóznou injekciou podať vazokonstrikčné liečivá za stáleho monitorovania krvného tlaku. Vo veľmi zriedkavých prípadoch je 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: antihypertenzíva, antiadrenergické liečivá s periférnym účinkom, antagonisti alfaadrenoreceptorov. ATC kód: C02CA06.

Mechanizmus účinku

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 vyššieho afterloadu, sa môže zvýšiť.

Urapidil je vazodilatátor, ktorý má centrálny i periférny účinok.

Na periférii urapidil blokuje prevažne postsynaptické alfa₁-receptory, a tým inhibuje vazokonstrikčný účinok katecholamínov.

Centrálne urapidil moduluje aktivitu regulačných centier cirkulácie, zabraňuje tak reflexnému zvýšeniu tonusu sympatiku, alebo tonus sympatiku znižuje. Urapidil reguluje krvný tlak a tonus sympatiku prostredníctvom inhibície aktivity alfa₁-adrenoreceptorov a stimulácie sérotonínnergických receptorov 5-HT_{1A}.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní 25 mg urapidilu je pozorovaný dvojfázový priebeh (inicializačná distribučná fáza, terminálna eliminačná fáza) koncentrácií v krvi.

Polčas distribučnej fázy je približne 35 minút. Distribučný objem je 0,8 (0,6-1,2) litrov/kg.

Sérový eliminačný polčas po intravenózne bolusovej injekcii je 2,7 (1,8-3,9) hodín.

Väzba urapidilu na plazmatické bielkoviny (v ľudskom sére) *in vitro* je 80 %. Táto relatívne nízka väzba na plazmatické bielkoviny by mohla vysvetľovať, prečo doteraz nie sú známe interakcie medzi urapidilom a liečivami so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny.

Distribúcia

Distribučný objem je 0,77 litrov/kg telesnej hmotnosti. Liečivo prechádza hematoencefalickou bariérou a preniká cez placentu.

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 prevažne ako parahydroxylovaný metabolit urapidilu bez antihypertenzného účinku.

Osobitné skupiny pacientov

V prípadoch pokročilého poškodenia pečene a/alebo obličiek, ako aj u starších pacientov je distribučný objem a klírens urapidilu znížený; eliminačný polčas sa predlžuje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná a vývinová toxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch neboli zistené žiadne teratogénne nálezy súvisiace s urapidilom.

V toxikologických štúdiách chronickej toxicity a štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a myšiach boli pozorované účinky na fertilitu samcov, ako aj histopatologické zmeny reprodukčných orgánov samíc.

Predĺženie alebo absencia estrálneho cyklu pozorované u samíc potkanov a znížená hmotnosť maternice sa pripisujú zvýšenej koncentrácii prolaktínu vyvolanej liečbou urapidilom a po skončení liečby boli reverzibilné. Plodnosť samíc nebola nepriaznivo ovplyvnená. Relevantnosť týchto nálezov pre ľudí nie je známa z dôvodu medzidruhových rozdielov. V dlhodobých klinických štúdiách sa u žien nepozoroval žiadny vplyv na systém hypofýza-pohlavné žľazy.

V štúdiách embryo-fetálneho vývinu na králikoch sa pozorovala zvýšená úmrtnosť plodov spolu so sprievodnou toxicitou u samíc.

Generácia F1 v perinatálnych a postnatálnych štúdiách na potkanoch preukázala zvýšenú úmrtnosť plodov v dôsledku urapidilu a zníženú pôrodnú hmotnosť. Generácia F2 bola bez akýchkoľvek nálezov.

Neboli predložené žiadne toxikokinetické údaje (C_{max} , AUC). Bezpečné intervaly týkajúce sa klinickej expozície preto nemožno odhadnúť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina chlorovodíková, koncentrovaná
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
propylénglykol (E1520)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Urapidil Kalceks sa nesmie miešať s alkalickými injekčnými alebo infúznymi roztokmi, pretože kvôli kyslým vlastnostiam roztoku môže dôjsť k zákalu alebo vločkovaniu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení pred použitím sa preukázala počas 50 hodín pri 25 °C a pri 2 °C – 8 °C, ak je zriedený v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) alebo v roztoku glukózy 100 mg/ml (10%).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho skla typu I s objemom 5 ml alebo 10 ml s vyznačením miesta zlomu. 5 ampuliek balených vo vložke. Vložka zabalená v kartónovej škatuľke.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Liek sa má použiť okamžite po otvorení ampulky. Nepoužitú časť zlikvidujte. Pred použitím je potrebné liek vizuálne skontrolovať. Môžu sa použiť iba číre roztoky bez častíc.

Môže sa riediť:

- infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5%);
- infúznym roztokom glukózy 100 mg/ml (10%).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Urapidil Kalceks 25 mg injekčný/infúzny roztok: 58/0063/21-S

Urapidil Kalceks 50 mg injekčný/infúzny roztok: 58/0064/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022