

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Urapidil Kalceks 25 mg injekční/infuzní roztok
Urapidil Kalceks 50 mg injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje urapidilum 5 mg.
Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje urapidilum 25 mg.
Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje urapidilum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol (E1520).
1 ml roztoku obsahuje 100 mg propylenglykolu.
5 ml roztoku obsahuje 500 mg propylenglykolu.
10 ml roztoku obsahuje 1 000 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.
Čirý bezbarvý roztok, bez viditelných částic.
pH mezi 5,6 a 6,6.
Osmolalita přibližně 1700 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kritické zvýšení krevního tlaku (např. hypertenzní krize), závažné až velmi závažné formy hypertenze, hypertenze rezistentní na léčbu.

Kontrolované snižování krevního tlaku u pacientů s hypertenzí během a/nebo po operaci.

Urapidil Kalceks je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenzní krize, závažné až velmi závažné formy hypertenze a hypertenze rezistentní na léčbu

1) Intravenózní injekce

Za stálé kontroly krevního tlaku se injekcí pomalu podává 10-50 mg urapidilu intravenózně.

Hypotenzní účinek je možné očekávat během 5 minut po podání. V závislosti na odpovědi krevního tlaku lze aplikaci injekce zopakovat.

2) Kontinuální intravenózní kapková infuze nebo kontinuální infuze pomocí injekční pumpy

Roztok pro kontinuální kapkovou infuzi, používanou pro udržení úrovně krevního tlaku dosažené injekcí, se připraví následujícím způsobem: 250 mg urapidilu se obvykle přidá k 500 ml kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6).

Při použití injekční pumpy pro podání udržovací dávky se do injekční pumpy natáhne 20 ml injekčního/infuzního roztoku (= 100 mg urapidilu) a zředí se kompatibilním infuzním roztokem na objem 50 ml (viz bod 6.6).

Nejvyšší kompatibilní množství jsou 4 mg urapidilu na 1 ml infuzního roztoku.

Rychlost podávání

Rychlost infuze má být založena na individuální odpovědi krevního tlaku.

Doporučená počáteční rychlost: 2 mg/min.

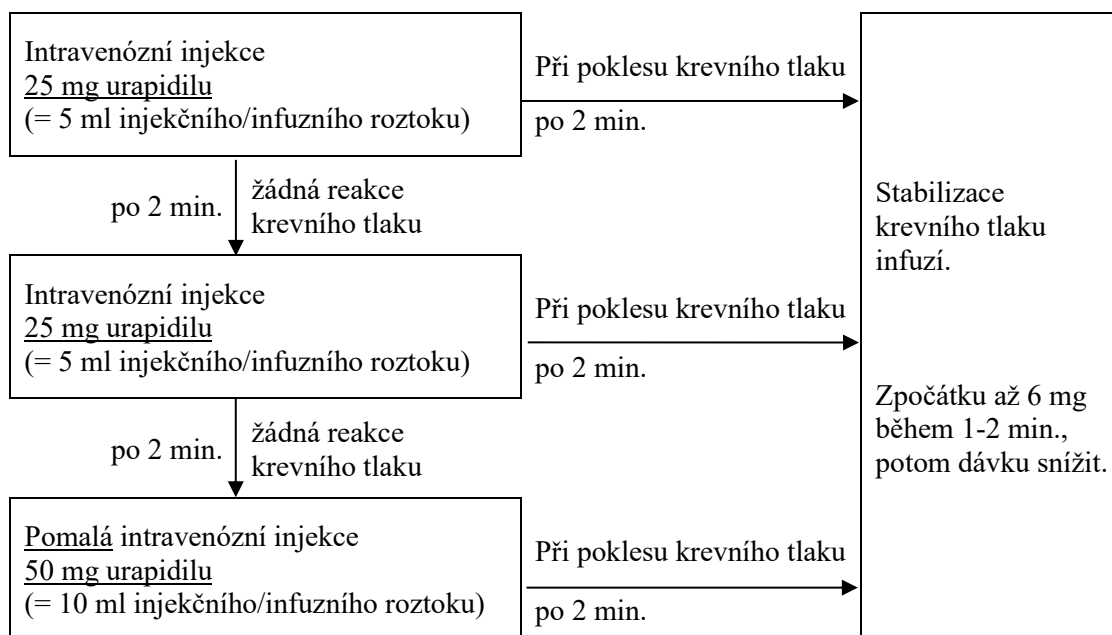
Rozsah snížení krevního tlaku je určen dávkou podanou během prvních 15 minut. Následně může být nastavený krevní tlak udržován pomocí výrazně nižších dávek.

Udržovací dávka: průměrně 9 mg/h, vztaženo na 250 mg urapidilu přidaného k 500 ml infuzního roztoku, což odpovídá 1 mg = 44 kapek = 2,2 ml.

Kontrolované snižování krevního tlaku u hypertenze během a/nebo po operaci

Pro udržení úrovně krevního tlaku dosaženého injekcí se používá kontinuální infuze pomocí injekční pumpy nebo kontinuální kapková infuze.

Dávkovací schéma



Zvláštní skupiny pacientů

Dávkování při poruše funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být potřebné snížit dávku urapidilu.

Dávkování při poruše funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být potřebné snížit dávku urapidilu.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné podávat antihypertenziva se zvýšenou opatrností a na počátku léčby v nižších dávkách, protože citlivost vůči těmto přípravkům je u těchto pacientů často změněná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost urapidilu u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Urapidil Kalceks se podává ležícímu pacientovi intravenózně jako injekce nebo infuze.

Je možná aplikace jednorázové nebo opakované injekce, jakož i dlouhodobé infuze. Injekce lze kombinovat s následnými dlouhodobými infuzemi.

Z parenterální akutní léčby je možné přejít na udržovací léčbu perorálně podávaným antihypertenzivem.

Z důvodu ochrany před toxikologickými účinky nesmí doba léčby přesáhnout 7 dnů, což je rovněž doba parenterální antihypertenzní léčby obecně. Při opětovném výskytu hypertenze lze parenterální léčbu opakovat.

4.3 Kontraindikace

Urapidil Kalceks nesmí být používán v následujících případech:

- hypersenzitivita (alergie) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- pacienti s aortální stenózou a arteriovenózním zkratem (výjimka: hemodynamicky neúčinný dialyzační zkrat).
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Prudký pokles krevního tlaku může vyvolat bradykardii nebo zástavu srdce.

V průběhu operace katarakty byl u některých pacientů současně nebo v minulosti léčených tamsulosinem pozorován „syndrom interoperativní plovoucí duhovky“ (IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), varianta syndromu malé zornice). Vyskytla se ojedinělá hlášení také s jinými α_1 -blokátory a nelze vyloučit možnost stejného účinku u celé skupiny léčiv. Protože IFIS může vést k nárůstu procedurálních komplikací během operace katarakty, má být oční chirurg před zahájením operace informován o současném nebo předchozím použití α_1 -blokátorů.

Opatření

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při použití urapidilu v následujících případech:

- srdeční selhávání způsobené funkčním poškozením mechanického původu, např. stenózou aortální či mitrální chlopně, pulmonální embolií nebo poruchou srdeční akce z důvodu onemocnění perikardu;
- pacienti s poruchou funkce jater;
- pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin;
- starší pacienti;
- pacienti, kteří jsou současně léčeni cimetidinem (viz bod 4.5).

Jestliže bylo dříve podáno jiné antihypertenzivum, je třeba vyčkat dostatečně dlouho na nástup jeho účinku. Dávkování urapidilu je třeba odpovídajícím způsobem upravit.

Pomocné látky

Urapidil Kalceks obsahuje propylenglykol (E1520)

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol (viz bod 2), který může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

U těhotných žen a pacientů se zhoršenou funkcí jater a/nebo ledvin může být tento léčivý přípravek podáván pouze tehdy, pokud to doporučí lékař. Během podávání tohoto přípravku mohou být prováděny další kontroly podle pokynů lékaře.

Urapidil Kalceks obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní účinek urapidilu může být zesílen současným užíváním blokátorů alfa-receptorů, vazodilatancií a jiných antihypertenziv, rovněž stavy nedostatečného objemu tekutin (průjem, zvracení) a alkoholem.

Při současném podávání cimetidinu je třeba počítat s 15% zvýšením hladin urapidilu v séru.

Jelikož dosud neexistují dostatečné zkušenosti s kombinovanou léčbou s ACE inhibitory, aktuálně se tato léčba nedoporučuje.

Urapidil ve vysokých dávkách může prodloužit dobu působení barbiturátů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje k použití u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Těhotenství

Dosud nejsou k dispozici žádné nebo jen velmi omezené údaje o použití urapidilu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Urapidil prochází placentou.

Tento léčivý přípravek se nesmí používat během těhotenství, pokud není léčba urapidilem nutná kvůli klinickému stavu ženy.

Kojení

Není známo, zda se urapidil vylučuje do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Tento léčivý přípravek se nesmí v období kojení používat.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné klinické studie o účinku na fertilitu mužů a žen. Studie na zvířatech prokázaly, že urapidil ovlivňuje plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Z důvodu rozdílných reakcí, jejichž výskyt závisí na jednotlivci, může urapidil zhoršit schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo vykonávat potenciálně nebezpečnou práci, i když je používán podle pokynů.

To platí zejména na začátku léčby, kdykoli při zvýšení dávky nebo změně léku a v souvislosti s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve většině případů lze následující nežádoucí účinky přičíst příliš rychlému poklesu krevního tlaku.

Klinické zkušenosti však ukázaly, že vymizí během několika minut, a to i při dlouhodobých infuzích. Rozhodnutí o přerušení léčby proto musí být učiněno v závislosti od stupně závažnosti nežádoucích účinků.

K vyjádření frekvence nežádoucích reakcí jsou použity následující kategorie:

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 Třída orgánového systému	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné	není známo
Psychiatrické poruchy		poruchy spánku		neklid	
Poruchy nervového systému	závratě, bolest hlavy				
Srdeční poruchy		palpitace, tachykardie, bradykardie, pocit tlaku nebo bolesti na prsou (obtíže podobné angině pectoris), dušnost			
Cévní poruchy		posturální hypotenze (ortostatická dysregulace)			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			nasální kongesce		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, sucho v ústech			
Poruchy kůže a podkožní tkáň		epizody hyperhidrózy	hypersenzitivita jako svědění, zčervenání kůže, exantém		angioedém, kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest				častější nutkání na močení, zvýšená močová inkontinence	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			priapismus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava			
Vyšetření		nepravidelný rytmus srdce		snížení počtu trombocytů*	

* Ve velmi vzácných ojedinělých případech bylo v časové souvislosti s perorálním podáním urapidilu pozorováno snížení počtu trombocytů. Nebyla prokázána žádná příčinná souvislost s léčbou urapidilem, např. imunohematologickými testy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování

Oběhové symptomy: závratě, ortostatický syndrom, kolaps.

Symptomy centrálního nervového systému: únava a snížení reakční rychlosti.

Léčba v případě předávkování

Nadměrný pokles krevního tlaku může být zmírněn zvednutím nohou a doplňováním objemu tekutin. Pokud nejsou tato opatření dostatečná, mohou být pomalou intravenózní injekcí podány vazokonstrikční látky při současném sledování krevního tlaku. Ve velmi vzácných případech je nutné podání katecholaminů (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

Mechanismus účinku

Urapidil vyvolává snížení systolického a diastolického tlaku krve snížením periferní rezistence.

Srdeční frekvence zůstává z velké části konstantní.

Srdeční výdej se nemění; srdeční výdej, který je v důsledku vyššího afterloadu snížený, se může zvýšit.

Urapidil je vazodilatátor, který má centrální a periferní účinek.

Na periferii urapidil blokuje převážně postsynaptické α_1 -receptory, a inhibuje tak vazokonstrikční působení katecholaminů.

Centrálně urapidil moduluje aktivitu oběhových regulačních center; na základě toho je blokován reflektorický vzestup tonu sympatiku nebo dochází k jeho snižování. Urapidil reguluje krevní tlak a sympatický tonus prostřednictvím inhibice α_1 -adrenoreceptorů a stimulace serotonergních 5-HT_{1A} receptorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání 25 mg urapidilu je pozorován dvojfázový průběh (iniciální distribuční fáze, terminální eliminační fáze) koncentrace v krvi.

Distribuční fáze má poločas asi 35 minut. Distribuční objem je 0,8 (0,6-1,2) litrů/kg.

Sérový eliminační poločas po intravenózní bolusové injekci je 2,7 (1,8-3,9) hodin.

Vazba urapidilu (v lidském séru) na protein krevní plazmy *in vitro* je 80 %. Tato relativně nízká vazba na plazmatické proteiny by mohla vysvětlovat, proč dosud nebyly zaznamenány interakce urapidilu s léky, které mají vysokou vazbu na proteiny krevní plasmy.

Distribuce

Distribuční objem je 0,77 litrů/kg tělesné hmotnosti. Látka prostupuje hematoencefalickou bariérou a prochází placentou.

Biotransformace

Urapidil je metabolizován především v játrech. Hlavním metabolitem je urapidil hydroxylovaný na 4. pozici fenylového jádra, který nemá významnou antihypertenzní aktivitu. O-demetylovaný metabolit urapidilu má zhruba stejnou biologickou aktivitu jako urapidil, ale vyskytuje se jen ve velmi malých množstvích.

Eliminace

Eliminace urapidilu a jeho metabolitů u lidí je až z 50-70 % renální cestou, z čehož asi 15 % podané dávky činí farmakologicky aktivní urapidil; zbytek se převážně jako neantihypertenzní parahydroxylovaný urapidil vylučuje stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

V případech pokročilého poškození jater a/nebo ledvin, stejně jako u starších pacientů, se snižuje distribuční objem a clearance urapidilu; plazmatický poločas je delší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích reprodukční toxicity u myší, potkanů a králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní nálezy související s urapidilem.

V toxikologických studiích chronické toxicity a studiích reprodukční toxicity u potkanů a myší byly zjištěny účinky na fertilitu sameců i histopatologické změny samičích reprodukčních orgánů.

Prodloužený nebo nepřítomný ovariální cyklus pozorovaný u samic potkanů a snížená hmotnost dělohy se připisují zvýšené hladině prolaktinu vyvolané léčbou urapidilem, a po ukončení léčby byly reverzibilní. Samičí plodnost nebyla nepříznivě ovlivněna. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa kvůli mezidruhovým rozdílům. V dlouhodobých klinických studiích nebyl u žen pozorován žádný účinek na hypofyzární-gonádotropní systém.

Ve studiích embryo-fetálního vývoje u králíků byla pozorována zvýšená úmrtnost plodů spolu se současnou toxicitou pro samici.

Generace F1 v perinatálních a postnatálních studiích u potkanů ukázala zvýšenou úmrtnost plodů kvůli urapidilu a sníženou porodní hmotnost. Generace F2 byla bez jakýchkoli zjištění.

Nebyly předloženy žádné toxikokinetické údaje (C_{max} , AUC). Bezpečnostní intervaly s ohledem na klinickou expozici proto nelze odhadnout.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol (E1520)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Urapidil Kalceks nesmí být mísen s alkalickými injekčními nebo infuzními roztoky, protože vzhledem ke kyselé povaze roztoku by mohlo dojít ke vzniku zákalu nebo vločkování.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 50 hodin při teplotě 25 °C a při 2 °C – 8 °C, pokud byl přípravek naředěn v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) nebo v roztoku glukózy 100 mg/ml (10%).

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml nebo 10ml ampulky z čirého skla třídy I s označením bodu zlomu.

5 ampulek uložených ve vložce. Vložka je uložena v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Léčivý přípravek má být použit okamžitě po otevření ampulky. Veškerý nepoužitý obsah zlikvidujte. Před použitím je nutné lék vizuálně zkontrolovat. Mohou být použity pouze čiré roztoky bez částic.

Může být ředěn:

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Urapidil Kalceks 25 mg: 58/151/20-C

Urapidil Kalceks 50 mg: 58/178/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 6. 2022