

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URASAP 25 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso  
URASAP 50 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso  
URASAP 100 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Urasap 25 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala da 5 ml contiene:

*principio attivo:* urapidil 25 mg (come urapidil cloridrato)

#### Urasap 50 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala da 10 ml contiene:

*principio attivo:* urapidil 50 mg (come urapidil cloridrato)

#### Urasap 100 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala da 20 ml contiene:

*principio attivo:* urapidil 100 mg (come urapidil cloridrato)

Eccipienti con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 100 mg di propilene glicole.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Emergenze ipertensive (p.es. incremento pressorio critico).
- Forme da severe a estremamente severe di ipertensione.
- Ipertensione refrattaria.
- Riduzione pressoria controllata in pazienti ipertesi durante o dopo intervento chirurgico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Emergenze ipertensive, forme da severe a estremamente severe di ipertensione, ipertensione refrattaria

1) *Iniezione endovenosa in bolo:* si possono somministrare 10-50 mg di urapidil sotto costante monitoraggio pressorio. L'azione ipotensiva si manifesta solitamente entro 5-10 minuti. L'iniezione di Urasap può essere ripetuta in rapporto all'andamento della pressione arteriosa, secondo lo schema posologico riportato più avanti.

2) *Infusione endovenosa lenta o infusione continua mediante perfusore*: queste modalità di somministrazione vengono impiegate allo scopo di mantenere i livelli di pressione arteriosa conseguiti con l'iniezione endovenosa in bolo. Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La concentrazione compatibile massima di Urasap è di 4 mg/ml.

Velocità di somministrazione:

La velocità di infusione deve essere basata sulla risposta pressoria individuale.

Velocità iniziale raccomandata:

2 mg/min.

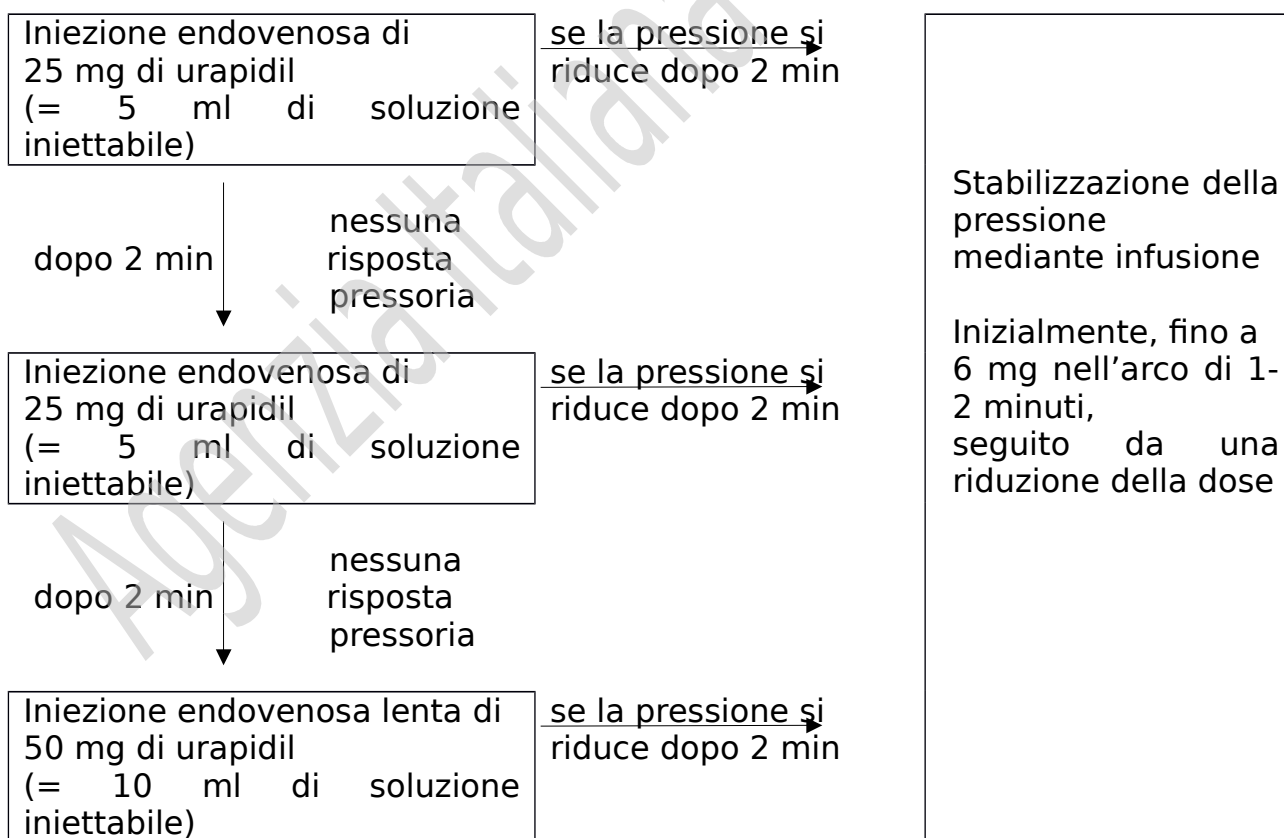
Dose di mantenimento:

In media 9 mg/h, quando 250 mg di urapidil vengono aggiunti a 500 ml di soluzione per infusione, 1 mg è equivalente a 2,2 ml = 44 gocce.

### Riduzione pressoria controllata in pazienti ipertesi durante o dopo intervento chirurgico

Per mantenere i livelli pressori raggiunti con l'iniezione endovenosa, vengono instaurate un'infusione lenta o un'infusione continua mediante perfusore.

Schema posologico:



### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani i farmaci antipertensivi devono essere somministrati con un'appropriata cautela, con dosi più basse somministrate all'inizio del trattamento, poiché in questi pazienti la sensibilità a tali medicinali è spesso modificata.

#### Pazienti con disfunzione renale e/o epatica

Può essere necessario ridurre la dose di Urasap in pazienti con disfunzione renale e/o epatica.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Urasap nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Urasap può essere somministrato per via endovenosa in bolo o per infusione continua a paziente supino.

Salvo diversa prescrizione medica, nelle indicazioni proposte sono possibili sia somministrazioni in bolo singolo o ripetuto che in infusione endovenosa continua. È possibile passare dall'iniezione endovenosa in bolo all'infusione continua, e successivamente dalla terapia parenterale acuta alla terapia di mantenimento mediante ipotensivi orali.

Come generalmente avviene per le terapie antipertensive per via parenterale, non deve essere superata la durata di trattamento di 7 giorni, che è da considerarsi sicura da un punto di vista tossicologico.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- In pazienti con stenosi dell'istmo aortico o con shunt artero-venoso (eccezione: shunt dialitico emodinamicamente inefficace).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Particolari cautele sono richieste quando Urasap è utilizzato in:

- insufficienza cardiaca, causata da danni funzionali di origine meccanica (es. stenosi della valvola aortica o mitralica), embolismo polmonare o riduzione della funzione cardiaca dovuta a malattia pericardica;
- bambini, poiché non sono disponibili sufficienti esperienze in questa popolazione;
- pazienti con disfunzione epatica;
- pazienti con disfunzione renale da moderata a severa;
- pazienti anziani;
- pazienti in trattamento concomitante con cimetidina (vedere sezione 4.5).

Se è già stato in precedenza somministrato un altro farmaco antipertensivo, Urasap non deve essere utilizzato fino a che non sia trascorso un tempo sufficiente da permettere l'instaurarsi dell'azione del/i farmaco/i

somministrato/i in precedenza. Il dosaggio di Urasap dovrà essere conseguentemente opportunamente ridotto.

Un abbassamento eccessivamente veloce della pressione arteriosa può provocare bradicardia o arresto cardiaco.

Eccipienti con effetto noto:

Urasap contiene propilene glicole e sodio.

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Diversi eventi avversi come iperosmolarità, acidosi lattica; disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto; cardiotoxicità (aritmia, ipotensione); disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, coma, convulsioni); depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica (emolisi intravascolare) e emoglobinuria; o disfunzione multi-organo sono stati riportati con alte dosi o uso prolungato di propilene glicole.

Quindi, dosi superiori a 500 mg/kg/giorno possono essere somministrate nei bambini con più di 5 anni di età ma dovranno essere considerate caso per caso.

Gli eventi avversi solitamente svaniscono a seguito dell'interruzione dell'assunzione di propilene glicole e in casi più severi a seguito di emodialisi.

Il monitoraggio clinico è richiesto.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente senza sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Farmaci antipertensivi

L'azione ipotensiva di Urasap può essere potenziata dall'assunzione concomitante di alfa-bloccanti, vasodilatatori, compresi quelli somministrati per problemi urologici, o altri farmaci antipertensivi, dagli stati di deplezione di volume (diarrea, vomito) e dall'assunzione di alcool.

##### Cimetidina

L'uso contemporaneo di cimetidina può aumentare del 15% circa i livelli plasmatici di urapidil.

##### ACE inibitori

Poiché non sono ancora disponibili sufficienti informazioni a riguardo, l'uso concomitante di ACE inibitori è per ora non raccomandabile.

Deve essere usata cautela quando Urasap viene somministrato con baclofen, poiché questo medicinale può aumentare l'effetto antipertensivo.

Occorre tenere in considerazione le seguenti somministrazioni concomitanti:

imipramina (effetto antipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica)

neurolettici (effetto antipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica)

corticosteroidi (effetto antipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica)

Non sono state descritte interazioni con narcotici, cardioattivi, sedativi, anticoagulanti, diuretici, ipoglicemizzanti ed antilipidemicici somministrati contemporaneamente.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di urapidil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo.

Urasap deve essere somministrato in gravidanza solo quando strettamente necessario.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva senza teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti indesiderati di urapidil sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere sezione 5.3).

##### Allattamento

Urasap non deve essere somministrato durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

A causa delle differenti risposte individuali, anche quando viene utilizzato in accordo alle istruzioni fornite, Urasap può influenzare la capacità di guidare, di utilizzare macchinari e di svolgere lavori su supporti instabili. Questo è particolarmente valido all'inizio del trattamento, dopo un aumento di dose o dopo un cambio di terapia, o se il medicinale viene assunto in combinazione con alcool.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nella maggioranza dei casi, gli effetti indesiderati sotto riportati sono dovuti ad un improvviso abbassamento della pressione arteriosa, ma sulla base dell'esperienza essi scompaiono entro pochi minuti, anche durante l'infusione veloce. In relazione alla severità degli effetti indesiderati bisogna tuttavia prendere in considerazione anche una sospensione del trattamento.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati dopo somministrazione di urapidil. Le frequenze sono specificate come segue:

Molto comune: > 1/10;

Comune: >1/100 - <1/10;

Non comune: >1/1.000 - <1/100;

Raro: >1/10.000 - <1/1.000;

Molto raro: <1/10.000, inclusi casi isolati

### *Disturbi psichiatrici*

Molto raro: agitazione, disturbi del sonno

### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: vertigini, cefalea

### *Patologie cardiache*

Non comune: cardiopalmo, tachicardia, bradicardia, senso di pressione o dolore al torace (sintomi simili all'angina pectoris), dispnea

### *Patologie vascolari*

Non comune: diminuzione della pressione arteriosa quando si cambia posizione, per es. alzandosi dalla posizione supina (disregolazione ortostatica).

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Raro: congestione nasale

### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea

Non comune: vomito

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: aumento della sudorazione

Raro: reazioni allergiche quali prurito, arrossamento cutaneo, esantema

Non nota: angioedema, orticaria

### *Patologie renali e urinarie*

Molto raro: incontinenza urinaria, enuresi notturna

### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Raro: priapismo

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: affaticamento, astenia

### *Esami diagnostici*

Non comune: battito cardiaco irregolare

Molto raro: riduzione della conta piastrinica. E' stata osservata una riduzione della conta piastrinica con la somministrazione orale di urapidil, sebbene non potesse essere stabilito un legame causale con il trattamento con urapidil (per es. mediante test immunologici).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un

monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio possono essere di tipo circolatorio (vertigini, riduzione della pressione ortostatica, collasso) o relativi al sistema nervoso centrale (affaticamento e ridotta velocità di reazione) (vedere sezione 4.8).

*Trattamento in caso di sovradosaggio:* l'eccessiva caduta di pressione può essere alleviata sollevando le gambe a paziente mantenuto in posizione supina o ripristinando la volemia. Se queste misure risultano inadeguate bisogna somministrare lentamente per via endovenosa un farmaco vasocostrittore, monitorando la pressione arteriosa.

In casi molto rari è necessaria la somministrazione endovenosa di catecolamine (es. adrenalina 0,5-1,0 mg diluiti a 10 ml con soluzione salina isotonica).

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi - Sostanze adrenergiche ad azione periferica - Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici, codice ATC: C02CA06

Urapidil induce un abbassamento della pressione sistolica e diastolica, mediante riduzione delle resistenze periferiche. La frequenza cardiaca rimane pressoché costante, o aumenta leggermente per azione riflessa.

La gittata cardiaca è imm modificata, mentre può aumentare nei casi in cui è ridotta per effetto di un aumento del post-carico.

*Meccanismo d'azione:* urapidil agisce sia a livello centrale che periferico. A *livello periferico:* urapidil blocca principalmente i recettori alfa-1 postsinaptici e così inibisce l'azione vasocostrittrice delle catecolamine. A *livello centrale:* urapidil modula l'attività dei centri di regolazione cardiovascolare, prevenendo così un aumentato riflesso del tono del sistema nervoso simpatico o riducendo il tono simpatico.

A livello periferico si ha una riduzione significativa delle resistenze vascolari, renali e splancniche, con mantenimento o incremento del flusso renale nonché della filtrazione glomerulare ed escrezione urinaria, nonostante la diminuzione della pressione arteriosa. Urapidil non sembra modificare in modo significativo l'attività reninica plasmatica né presenta effetti sulle vie aeree.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento/Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa di 25 mg di urapidil si osserva un andamento bifasico della sua concentrazione plasmatica (fase iniziale di distribuzione, fase finale di eliminazione). La fase di distribuzione ha un'emivita di circa 35 minuti. Il volume di distribuzione è 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg). L'emivita sierica dopo somministrazione in bolo endovenoso è 2,7 h (1,8-3,9 h).

Il legame di urapidil con le proteine plasmatiche, nel siero umano, in vitro, è pari all'80%. Questo legame relativamente basso di urapidil con le proteine plasmatiche può spiegare perché non sono note interazioni tra urapidil ed i medicinali con un forte legame con le proteine plasmatiche.

Urapidil attraversa la barriera emato-encefalica e passa la placenta.

### Biotrasformazione

Urapidil viene principalmente metabolizzato nel fegato. Il maggior metabolita è un urapidil ossidrilato in posizione 4 dell'anello fenilico, che non possiede apprezzabile attività antipertensiva. Il metabolita urapidil O-demetilato ha la stessa attività biologica di urapidil, ma è presente solo in piccole quantità.

### Eliminazione

L'eliminazione di urapidil e dei suoi metaboliti nell'uomo è fino al 50-70% renale, di cui il 15% della dose somministrata è urapidil farmacologicamente attivo; il rimanente, principalmente costituito da urapidil *p*-ossidrilato privo di attività antipertensiva, è escreto per via fecale.

### *Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari*

Nei pazienti anziani e nei soggetti con marcata insufficienza epatica e/o renale, il volume di distribuzione e la clearance sono ridotti e l'emivita plasmatica è più lunga.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicole propilenico, sodio fosfato bibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili e (per la correzione del pH): acido cloridrico 36%, sodio idrossido.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. In particolare, Urasap non deve essere miscelato con altre soluzioni iniettabili o soluzioni per infusione alcaline, poiché



possono verificarsi intorbidamento o flocculazione a causa delle proprietà acide della soluzione di Urasap.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

#### Validità dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, la preparazione ricostituita deve essere usata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo l'apertura sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### Validità dopo apertura

Per la fiala aperta, è stata dimostrata una validità di 24 ore quando conservata a 2-8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale in vetro incolore di Tipo I (Ph.Eur.), con prerottura.

Urasap 25 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 fiala da 5 ml

Urasap 50 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: 5 fiale da 10 ml

Urasap 100 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: 5 fiale da 20 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le fiale da 100 mg possono essere usate solo per stabilizzare la pressione del sangue per infusione.

Per iniziare il trattamento sono disponibili fiale contenenti 25 mg e 50 mg di urapidil.

La diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione e controllare se sono presenti particelle e variazioni di colore. Usare esclusivamente soluzioni limpide e incolore.

Preparazione della soluzione diluita:

- Infusione endovenosa: si diluiscono 200-250 mg di urapidil (4-5 fiale di Urasap 50 mg/10 ml soluzione iniettabile oppure 2 fiale di Urasap 100 mg/20 ml soluzione iniettabile + 1 fiala di Urasap 50 mg/10 ml soluzione iniettabile) con 500 ml di una soluzione per infusione compatibile (vedi sotto).

- Quando si usa un perfusore per l'infusione continua, si aspirano 20 ml di soluzione iniettabile (= 100 mg di urapidil, corrispondenti a 2 fiale di Urasap 50 mg/10 ml soluzione iniettabile oppure 1 fiala di Urasap 100 mg/20 ml soluzione iniettabile) nella siringa del perfusore e si diluiscono ad un volume di 50 ml con una soluzione per infusione compatibile (vedi sotto). La concentrazione compatibile massima di urapidil è di 4 mg/ml.

Solventi compatibili per la diluizione:

Soluzione fisiologica salina, soluzione glucosata al 5 o al 10%.

Monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

INCA-Pharm S.r.l.

Via Marittima, 38 - 03100 Frosinone

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

URASAP 25 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 1 fiala da 5 ml:

AIC n. 040135016

URASAP 50 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 5 fiale da 10

ml: AIC n. 040135028

URASAP 100 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 5 fiale da 20

ml: AIC n. 040135030

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12/09/2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**