

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urapidil Kalceks 25 mg soluzione iniettabile/per infusione
Urapidil Kalceks 50 mg soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 5 mg di urapidil.
Ogni fiala da 5 ml di soluzione contiene 25 mg di urapidil.
Ogni fiala da 10 ml di soluzione contiene 50 mg di urapidil.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene propilene glicole (E1520).
1 ml di soluzione contiene 100 mg di propilene glicole.
5 ml di soluzione contengono 500 mg di propilene glicole.
10 ml di soluzione contengono 1.000 mg di propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.
Soluzione limpida, incolore, priva di particelle visibili.
pH compreso tra 5,6 e 6,6.
Osmolalità circa 1700 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emergenze ipertensive (ad es. crisi ipertensive), forme da severe a estremamente severe di malattia ipertensiva, ipertensione resistente al trattamento.
Riduzione controllata della pressione arteriosa in pazienti ipertesi durante e/o dopo intervento chirurgico.

Urapidil Kalceks è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Emergenza ipertensiva, forme severe ed estremamente severe di ipertensione e ipertensione resistente al trattamento

1) Iniezione endovenosa

Come iniezione, 10-50 mg di urapidil sono somministrati lentamente, per via endovenosa con monitoraggio continuo della pressione arteriosa.
La manifestazione dell'effetto ipotensivo si manifesta entro 5 minuti dall'iniezione. L'iniezione di urapidil può essere ripetuta in funzione della risposta pressoria.

2) Infusione endovenosa lenta continua o infusione continua tramite pompa a siringa

La soluzione per infusione lenta continua, utilizzata per il mantenimento del livello di pressione arteriosa raggiunto con l'iniezione, è preparata nel modo seguente: in genere 250 mg di urapidil vengono aggiunti a 500 ml di una soluzione per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6).

Se si utilizza una pompa a siringa per somministrare la dose di mantenimento, 20 ml di soluzione iniettabile/per infusione (= 100 mg di urapidil) vengono aspirati in una pompa a siringa e diluiti fino a un volume di 50 ml con una soluzione per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6).

La quantità massima compatibile è 4 mg di urapidil per ml di soluzione per infusione.

Velocità di somministrazione

La velocità di infusione deve basarsi sulla risposta pressoria individuale.

Velocità iniziale raccomandata: 2 mg/min.

L'entità della riduzione della pressione arteriosa è determinata dalla dose infusa nei primi 15 minuti. Successivamente, è possibile mantenere la pressione arteriosa stabilita con dosi significativamente inferiori.

Dose di mantenimento: in media 9 mg/ora, sulla base di 250 mg di urapidil aggiunti a 500 ml di soluzione per infusione, equivalente a 1 mg = 44 gocce = 2,2 ml.

Riduzione controllata della pressione arteriosa nell'ipertensione durante e/o dopo intervento chirurgico

Per mantenere il livello di pressione arteriosa raggiunto con l'iniezione, si utilizza l'infusione continua tramite pompa a siringa o l'infusione lenta continua.

Posologia

Iniezione endovenosa di <u>25 mg di urapidil</u> (= 5 ml di soluzione iniettabile/per infusione)	Se si verifica una riduzione della pressione arteriosa dopo 2 min	Pressione arteriosa stabilizzata mediante infusione
dopo 2 min nessuna risposta pressoria		
Iniezione endovenosa di <u>25 mg di urapidil</u> (= 5 ml di soluzione iniettabile/per infusione)	Se si verifica una riduzione della pressione arteriosa dopo 2 min	
dopo 2 min nessuna risposta pressoria		
Iniezione endovenosa <u>lenta</u> di <u>50 mg di urapidil</u> (= 10 ml di soluzione iniettabile/per infusione)	Se si verifica una riduzione della pressione arteriosa dopo 2 min	

Gruppi speciali di pazienti

Posologia in caso di compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con disfunzione epatica può essere necessario ridurre la dose di urapidil.

Posologia in caso di compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con disfunzione renale può essere necessario ridurre la dose di urapidil.

Anziani

Negli anziani gli agenti antipertensivi devono essere somministrati con dovuta cautela e a dosi più basse all'inizio del trattamento, poiché in questi pazienti la sensibilità a tali medicinali è spesso alterata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di urapidil nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Urapidil Kalceks è somministrato per via endovenosa sotto forma di iniezione o infusione, a pazienti supini.

È possibile somministrare sia iniezioni singole sia iniezioni ripetute, nonché infusioni continue. Le iniezioni possono essere associate a successive infusioni continue. In sovrapposizione alla terapia parenterale acuta, è possibile il passaggio a una terapia di mantenimento con antipertensivi somministrati per via orale.

Per evitare effetti tossicologici, non si deve superare un periodo di trattamento di 7 giorni, che rappresenta anche il termine generalmente applicabile alla terapia antipertensiva parenterale. Il trattamento per via parenterale può essere ripetuto in caso di ricomparsa dell'ipertensione.

4.3 Controindicazioni

Urapidil Kalceks non deve essere usato in caso di:

- ipersensibilità (allergia) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
 - pazienti con stenosi dell'istmo aortico e shunt arterovenoso (ad eccezione di shunt dialitico non emodinamicamente attivo).
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Un calo eccessivamente rapido della pressione arteriosa può provocare bradicardia o arresto cardiaco.

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), una variante della sindrome della pupilla piccola, è stata osservata durante l'intervento chirurgico di cataratta in alcuni pazienti in corso di trattamento o trattati in precedenza con tamsulosina. Sono pervenute segnalazioni isolate anche con altri alfa-₁ bloccanti; pertanto, non si può escludere la possibilità di un effetto di questa classe di farmaci. Poiché l'IFIS può comportare maggiori complicazioni procedurali durante l'intervento di cataratta, il chirurgo oftalmico deve essere informato dell'uso attuale o trascorso di alfa-₁ bloccanti prima di tale intervento.

Precauzioni

L'uso di urapidil richiede particolare cautela nei seguenti casi:

- insufficienza cardiaca causata da ostruzione funzionale meccanica, ad es. stenosi aortica o mitralica, embolia polmonare o compromissione della funzionalità cardiaca causata da pericardiopatia;
- pazienti con disfunzione epatica;
- pazienti con disfunzione renale da moderata a severa;
- pazienti anziani;
- pazienti in trattamento concomitante con cimetidina (vedere paragrafo 4.5).

In caso di somministrazione precedente di altri agenti antipertensivi, è necessario attendere il tempo sufficiente affinché i precedenti antipertensivi producano il loro effetto. Di conseguenza, dovrà essere scelta una dose di urapidil più bassa.

Eccipienti

Urapidil Kalceks contiene propilene glicole (E1520)

Questo medicinale contiene propilene glicole (vedere paragrafo 2), che può avere lo stesso effetto del consumo di alcol e aumentare la probabilità di reazioni avverse.

Nelle donne in gravidanza e nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale, questo medicinale può essere somministrato esclusivamente su raccomandazione del medico. Durante la somministrazione di questo medicinale, può essere eseguito un monitoraggio supplementare dietro istruzioni del medico.

Urapidil Kalceks contiene sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto antipertensivo di urapidil può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di alfa-bloccanti, vasodilatatori e da altri agenti antipertensivi, da stati di deplezione di volume (diarrea, vomito) e dall'alcol.

In caso di somministrazione concomitante di cimetidina, il livello sierico di urapidil può aumentare del 15%.

Considerata l'assenza di un'esperienza adeguata riguardo al trattamento in associazione con ACE-inibitori, tale trattamento non è attualmente raccomandato.

Urapidil a dosi elevate può prolungare la durata dell'azione dei barbiturici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Questo medicinale non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

Finora i dati relativi all'uso di urapidil in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Urapidil attraversa la barriera placentare.

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con urapidil.

Allattamento

Non è noto se urapidil sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi clinici riguardo alla fertilità maschile e femminile. Gli studi sugli animali hanno mostrato che urapidil ha un effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

A causa della variabilità delle reazioni che si verificano a livello individuale, urapidil può compromettere la capacità di guidare veicoli, di usare macchinari o di eseguire lavori potenzialmente pericolosi, anche se utilizzato in conformità alle istruzioni. Ciò vale, in particolare, all'inizio del trattamento, in caso di aumento o modifica della terapia farmacologica e in associazione con l'alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse seguenti sono imputabili a un abbassamento eccessivamente rapido della pressione arteriosa. Tuttavia, l'esperienza clinica ha dimostrato che esse si

risolvono entro alcuni minuti, anche durante le infusioni continue. Pertanto, l'eventuale sospensione del trattamento deve essere decisa in relazione alla severità delle reazioni avverse.

La frequenza delle reazioni avverse è espressa in base alle seguenti categorie:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Frequenza	comune	non comune	raro	molto raro	non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Disturbi psichiatrici		disturbi del sonno		irrequietezza	
Patologie del sistema nervoso	capogiro, cefalea				
Patologie cardiache		palpitazioni, tachicardia, bradicardia, sensazione di oppressione toracica o dolore toracico (simile ad angina pectoris), dispnea			
Patologie vascolari		ipotensione posturale (disregolazione ortostatica)			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			congestione nasale		
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, secchezza della bocca			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		episodio di iperidrosi	ipersensibilità come ad es. prurito, arrossamento della cute, esantema		angioedema, orticaria
Patologie renali e urinarie				urgenza di urinare aumentata, incontinenza urinaria aumentata	

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			priapismo		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		stanchezza			
Esami diagnostici		frequenza cardiaca irregolare		conta delle piastrine diminuita*	

* In casi isolati molto rari è stata osservata una riduzione della conta delle piastrine in associazione temporale con la somministrazione orale di urapidil. Non è stato possibile dimostrare un legame causale, ad esempio mediante test immunoematologici, con la terapia con urapidil.

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

Sintomi di sovradosaggio

Sistema circolatorio: capogiro, sindrome ortostatica, collasso.

Sistema nervoso centrale: stanchezza e reattività ridotta.

Misure per il trattamento del sovradosaggio

Un abbassamento eccessivo della pressione arteriosa può essere corretto sollevando le gambe e ripristinando la volemia. Nel caso in cui tali misure risultino insufficienti, possono essere somministrati vasocostrittori mediante iniezione endovenosa lenta con monitoraggio della pressione arteriosa. In casi molto rari è necessaria la somministrazione di catecolamine (ad es. adrenalina 0,5-1,0 mg diluiti a 10 ml con soluzione isotonica di cloruro sodio).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, agenti antiadrenergici ad azione periferica, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici, codice ATC: C02CA06

Meccanismo d'azione

Urapidil induce una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica mediante riduzione della resistenza periferica.

La frequenza cardiaca rimane in larga misura costante.

La gittata cardiaca non è alterata; la gittata cardiaca ridotta può aumentare per effetto di un aumento del postcarico.

Urapidil è un vasodilatatore che agisce a livello centrale e periferico.

A livello periferico, urapidil blocca prevalentemente i recettori alfa-₁ postsinaptici, inibendo così l'azione vasocostrittrice delle catecolamine.

A livello centrale, urapidil modula l'attività dei centri di regolazione della circolazione, impedendo così un aumento riflesso del tono simpatico o riducendo il tono simpatico. Urapidil regola la pressione

arteriosa e il tono simpatico attraverso l'inibizione dell'attività degli α_1 -adrenorecettori e la stimolazione dei recettori serotoninergici 5-HT_{1A}.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa di 25 mg di urapidil, si rileva un andamento bifasico (fase di distribuzione iniziale, fase finale di eliminazione) delle concentrazioni ematiche.

La fase di distribuzione ha un'emivita di circa 35 min. Il volume di distribuzione è pari a 0,8 (0,6-1,2) litri/kg.

L'emivita di eliminazione sierica, dopo iniezione endovenosa in bolo, è risultata pari a 2,7 (1,8-3,9) ore.

Il legame di urapidil alle proteine plasmatiche (siero umano) *in vitro* è pari all'80%. Questo legame alle proteine plasmatiche relativamente basso di urapidil potrebbe spiegare perché finora non siano note interazioni tra urapidil e medicinali con elevato legame alle proteine plasmatiche.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è 0,77 litri/kg di peso corporeo. Il principio attivo penetra nella barriera ematoencefalica e attraversa la barriera placentare.

Biotrasformazione

Urapidil viene metabolizzato prevalentemente nel fegato. Il metabolita principale è urapidil idrossilato sull'anello fenilico in posizione 4, che non ha un'apprezzabile azione antipertensiva. Il metabolita urapidil O-demetilato ha approssimativamente la stessa attività biologica di urapidil, ma viene prodotto solo in minore entità.

Eliminazione

Nell'uomo l'eliminazione di urapidil e dei suoi metaboliti avviene per il 50-70% per via renale. Circa il 15% della dose somministrata viene escreto sotto forma di urapidil farmacologicamente attivo, mentre il resto viene escreto sotto forma di metaboliti con le feci, principalmente come urapidil para-idrossilato senza effetto ipotensivo.

Gruppi speciali di pazienti

In caso di compromissione epatica e/o renale avanzata e nei pazienti anziani, il volume di distribuzione e la clearance di urapidil sono ridotti, mentre l'emivita di eliminazione risulta prolungata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Negli studi di tossicologia della riproduzione condotti nei topi, nei ratti e nei conigli, non sono state individuate evidenze di teratogenicità correlate a urapidil.

Negli studi tossicologici sulla tossicità cronica e negli studi di tossicologia della riproduzione condotti nei ratti e nei topi, sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile, oltre a reperti istopatologici negli organi riproduttivi femminili.

Il ciclo estrale prolungato o assente osservato nelle femmine di ratto e il ridotto peso uterino sono attribuiti all'aumento del livello di prolattina indotto dal trattamento con urapidil e sono risultati reversibili dopo la fine del trattamento. Non si sono osservati effetti avversi sulla fertilità femminile. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo, a causa delle differenze tra le specie. Negli studi clinici a lungo termine, non sono stati osservati effetti sull'asse ipofisi-gonadi tra le donne.

Negli studi sullo sviluppo embriofetale condotti nei conigli, è stato osservato un aumento del tasso di mortalità fetale in concomitanza con tossicità materna.

La generazione F1 negli studi perinatali e postnatali nei ratti ha evidenziato un aumento della mortalità fetale dovuto a urapidil e al ridotto peso alla nascita. Nessun risultato è stato osservato nella generazione F2.

Non sono stati presentati dati di tossicocinetica (C_{max} , AUC). Di conseguenza, non è possibile stimare gli intervalli di sicurezza con riferimento all'esposizione clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico, concentrato
Diidrogenofosfato di sodio diidrato
Fosfato disodico diidrato
Propilene glicole (E1520)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Urapidil Kalceks non deve essere miscelato con soluzioni iniettabili o per infusione alcaline, poiché può verificarsi torbidità o flocculazione a causa delle proprietà acide della soluzione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 50 ore a una temperatura di 25 °C e di 2 °C - 8 °C con diluizione in soluzione per infusione cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), di glucosio 50 mg/ml (5%) oppure di glucosio 100 mg/ml (10%).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro trasparente di tipo I da 5 ml o 10 ml con sistema di prerottura OPC.
5 fiale sono confezionate in un involucro, a sua volta confezionato in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

Dopo l'apertura della fiala, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Eliminare la parte eventualmente inutilizzata.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Devono essere usate esclusivamente soluzioni limpide, prive di particelle.

È possibile eseguire la diluizione con:

- soluzione per infusione cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%);
- soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%);
- soluzione per infusione di glucosio 100 mg/ml (10%).

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

049322011 - "25 mg Soluzione Iniettabile per Infusione" 5 fiale in vetro da 5 ml

049322023 - "50 mg Soluzione Iniettabile per Infusione" 5 fiale in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2021