

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Urapidil Kalceks 25 mg soluție injectabilă/perfuzabilă  
Urapidil Kalceks 50 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține urapidil 5 mg.  
Fiecare fiolă cu 5 ml de soluție conține urapidil 25 mg.  
Fiecare fiolă cu 10 ml de soluție conține urapidil 50 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține propilenglicol (E1520).  
1 ml de soluție conține propilenglicol 100 mg.  
5 ml de soluție conțin propilenglicol 500 mg.  
10 ml de soluție conțin propilenglicol 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.  
Soluție injectabilă limpede, incoloră, fără particule vizibile.  
pH soluției este între 5,6 și 6,6.  
Osmolaritatea este aproximativ 1700 mOsmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Urgențe hipertensive (de exemplu, crize hipertensive), forme severe până la extrem de severe de boli hipertensive, hipertensiune rezistentă la terapie.  
Reducerea controlată a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială în timpul și / sau după intervenții chirurgicale.

Urapidil Kalceks este indicat la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Urgență hipertensivă, forme severe și extrem de severe de hipertensiune și hipertensiune rezistentă la terapie*

### 1) Injecție intravenoasă

Se administrează lent ca injecție 10-50 mg urapidil - cu monitorizare continuă a tensiunii arteriale - pe cale intravenoasă.

Se poate aștepta un efect hipotensiv în 5 minute după injectare. În funcție de răspunsul tensiunii arteriale, injecția cu urapidil poate fi repetată.

### 2) Perfuzie intravenoasă continuă prin picurare sau perfuzie continuă cu ajutorul unui injectomat

Soluția pentru perfuzie continuă prin picurare, utilizată pentru menținerea nivelului tensiunii arteriale atins prin injecție, este preparată după cum urmează: 250 mg urapidil se adaugă (în general) la 500 ml dintr-o soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi pct. 6.6).

Când se utilizează un injectomat pentru administrarea dozei de întreținere, 20 ml soluție injectabilă/perfuzabilă (= 100 mg urapidil) se extrag într-o pompă seringă și se diluează până la un volum de 50 ml cu o soluție perfuzabilă compatibilă (vezi pct. 6.6).

Cantitatea maximă compatibilă este de 4 mg urapidil per ml de soluție perfuzabilă.

### Rata administrării

Viteza perfuziei trebuie să se bazeze pe răspunsul individual al tensiunii arteriale.

Rata inițială recomandată: 2 mg/min.

Gradul de reducere a tensiunii arteriale este determinat de doza administrată în primele 15 minute.

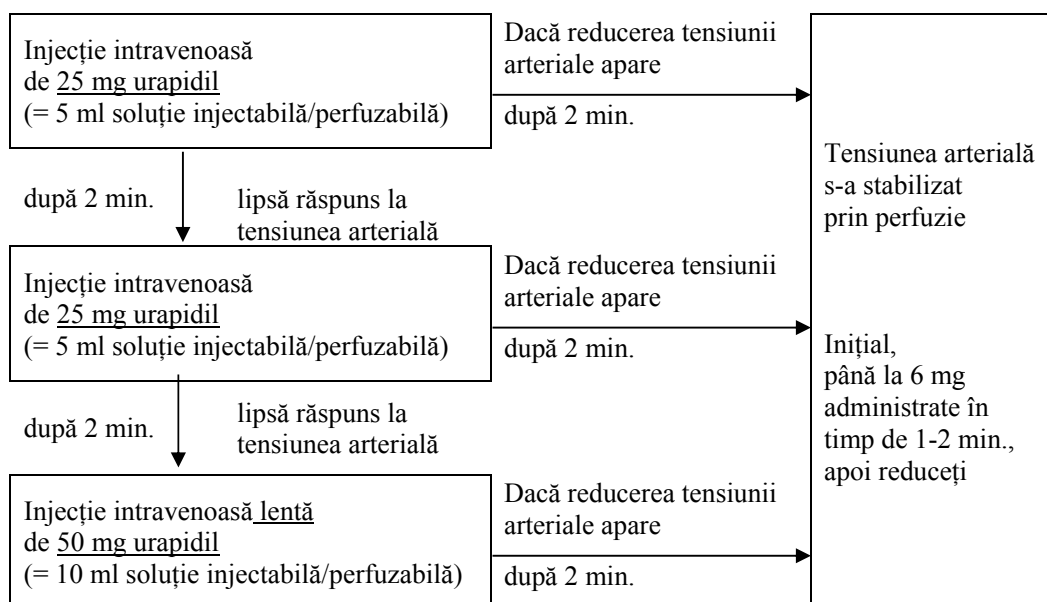
Ulterior, tensiunea arterială obținută poate fi menținută la doze semnificativ mai mici.

Doza de întreținere: în medie 9 mg/h, cu soluție obținută prin diluarea a 250 mg urapidil cu 500 ml soluție perfuzabilă, este echivalentă cu 1 mg = 44 picături = 2,2 ml.

### Reducerea controlată a tensiunii arteriale în caz de hipertensiune în timpul și / sau după intervenții chirurgicale

Pentru a menține nivelul tensiunii arteriale obținut cu injecția, se utilizează perfuzie continuă printr-un injectomat sau perfuzie continuă prin picurare.

### Schema de tratament



### Grupe speciale de pacienți

#### Doze la pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi necesară reducerea dozei de urapidil.

### *Doze la pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, poate fi necesară reducerea dozei de urapidil

### *Vârstnici*

La vârstnici, medicamentele antihipertensive trebuie administrate cu prudență și cu doze mai mici la începutul tratamentului, deoarece sensibilitatea la astfel de medicamente este frecventă la acești pacienți.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea urapidilului la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Urapidil Kalceks se administrează intravenos sub formă de injecție sau perfuzie la pacienții în decubit dorsal.

Sunt posibile atât injecții simple, cât și multiple, precum și perfuzii de lungă durată. Injecțiile pot fi continuate cu perfuzii ulterioare de lungă durată.

Este posibilă suprapunerea cu terapia parenterală acută și de asemenea trecerea la terapia de întreținere cu agenți antihipertensivi administrați oral.

Pentru a proteja împotriva efectelor toxicologice, nu trebuie depășită o perioadă de tratament de 7 zile, care este de asemenea și cazul general al terapiei antihipertensive parenterale. Tratamentul parenteral poate fi repetat dacă hipertensiunea arterială re apare.

### **4.3 Contraindicații**

Urapidil Kalceks nu trebuie utilizat în cazuri de:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- pacienții cu stenoză de istm aortic și sunt arteriovenos (excepție: sunt de dializă hemodinamic inactiv).
- Alăptarea.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Atenționări*

Pot rezulta bradicardia sau stopul cardiac dacă tensiunea arterială scade prea rapid.

„Sindromul de iris flasc intraoperator” (IFIS, o variantă a sindromului pupilei mici) a fost observat în timpul intervenției chirurgicale de cataractă la unii pacienți tratați sau tratați anterior cu tamsulosin. De asemenea, au fost raportate cazuri izolate și cu alte alfa<sub>1</sub> blocante și nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect de clasă. Deoarece IFIS poate duce la creșterea complicațiilor procedurale în timpul operației de cataractă, utilizarea curentă sau anterioară a blocantelor alfa<sub>1</sub> ar trebui să fie cunoscută chirurgului oftalmolog înainte de intervenția chirurgicală.

#### *Precauții*

Este necesară o precauție deosebită în cazul utilizării urapidilului în următoarele cazuri:

- insuficiență cardiacă cauzată de o obstrucție funcțională mecanică, de ex. stenoza valvei aortice sau mitrale, embolia pulmonară sau afectarea funcției cardiace cauzate de boala pericardică;
- pacienți cu insuficiență hepatică;
- pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă;
- pacienți vârstnici;
- pacienți cărora li s-a administrat concomitent cimetidină (vezi pct. 4.5).

Dacă s-au administrat anterior și alți agenți antihipertensivi, este indicat să se acorde suficient timp pentru ca agenții antihipertensivi administrați anterior să-și facă efectul. În consecință trebuie selectată o doză mai mică de urapidil.

#### *Excipienți*

#### Urapidil Kalceks conține propilenglicol (E1520)

Acest medicament conține propilen glicol (vezi pct. 2), care poate avea același efect ca și consumul de alcool și poate crește probabilitatea reacțiilor adverse.

La femeile gravide și la pacienții cu insuficiență hepatică și / sau renală, acest medicament poate fi administrat numai la recomandarea unui medic. În timpul administrării acestui medicament, se poate efectua o monitorizare suplimentară la instrucțiunile unui medic.

#### Urapidil Kalceks conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de soluție, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Efectul antihipertensiv al urapidilului poate fi potențat de blocați ai receptorilor alfa, vasodilatatori și de alți agenți antihipertensivi, precum și în stări de epuizare volumică (diaree, vărsături) și de alcool etilic.

Este de așteptat o creștere cu 15% a concentrației plasmatice a urapidilului dacă se administrează concomitent cimetidină.

Având în vedere că nu există încă experiență în tratamentul asociat cu inhibitori ai ECA, pentru moment acesta nu este recomandat.

Urapidil în doze mari poate prelungi durata acțiunii barbituricelor.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă

Acest medicament nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

#### Sarcina

Până în prezent, nu există date suficiente privind utilizarea urapidilului la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Urapidil traversează placenta.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar un tratament cu urapidil din cauza stării clinice a femeii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă urapidilul este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți / sugari. Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii clinice cu privire la fertilitatea masculină și feminină. Studiile pe animale au arătat că urapidilul afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Din cauza reacțiilor variate care apar de la caz la caz, urapidil poate, chiar și atunci când este utilizat conform instrucțiunilor, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a efectua lucrări potențial periculoase. Acest lucru se întâmplă în special la începutul tratamentului, ori de câte ori există o creștere a dozei sau o modificare a medicamentelor și în asociere cu alcoolul etilic.

### **4.8 Reacții adverse**

În majoritatea cazurilor, următoarele reacții adverse sunt atribuite unei scăderi excesiv de rapide a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, experiența clinică a arătat că acestea se rezolvă în câteva minute, chiar și în timpul perfuziilor de lungă durată. Prin urmare, decizia de a întrerupe tratamentul trebuie luată în raport cu severitatea reacțiilor adverse.

Următoarele categorii sunt utilizate pentru exprimarea frecvenței reacțiilor adverse:

Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  la  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Frecvența Clasa de aparate, organe și sisteme	frecvente	mai puțin frecvente	rare	foarte rare	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice		tulburări ale somnului		neliniște	
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, cefalee				
Tulburări cardiace		palpitații, tahicardie, bradicardie, senzație de presiune sau duree în piept (similară cu angina pectorală), dispnee			
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială posturală (deregare ortostatică)			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			congestie nazală		
Tulburări gastrointestinale	greață	vărsături, diaree, xerostomie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		episod de hiperhidroză	hipersensibilitate cum ar fi prurit, roșeață a pielii, exantem		angioedem, urticarie
Tulburări renale și ale căilor urinare				nevoia crescută de a urina, incontinența urinară crescută	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			priapism		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		fatigabilitate			

Investigații		aritmie cardiacă		scăderea numărului de trombocite *	
--------------	--	------------------	--	------------------------------------	--

\* În cazuri foarte rare izolate, s-a observat o reducere a numărului de trombocite în asociere temporală cu administrarea orală de urapidil. Nu s-a putut demonstra nicio legătură cauzală cu terapia cu urapidil, de ex. prin teste imunohematologice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### *Semne și simptome*

Aparat cardiovascular: amețeli, sindrom ortostatic, colaps.  
Sistemul nervos central: oboseală și reacție redusă.

### *Măsuri pentru tratamentul supradozării*

O scădere excesivă a tensiunii arteriale poate fi îmbunătățită prin ridicarea picioarelor și înlocuirea volumului plasmatic. Dacă aceste măsuri sunt insuficiente, vasoconstrictorii pot fi administrați sub formă de injecție lentă, intravenoasă, cu monitorizarea tensiunii arteriale. În cazuri foarte rare, este necesară administrarea de catecolamine (de exemplu, adrenalină 0,5-1,0 mg diluată la 10 ml cu soluție izotonică de clorură de sodiu).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antiadrenergice antagonisti ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: C02CA06

#### Mecanism de acțiune

Urapidil duce la o reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, prin reducerea rezistenței periferice.

Ritmul cardiac rămâne în mare măsură constant.

Debitul cardiac nu este modificat; debitul cardiac redus din cauza creșterii postîncărcării poate crește.

Urapidil este un vasodilatator care are zone de acțiune centrale și periferice.

Periferic, urapidilul blochează predominant receptorii alfa<sub>1</sub>-postsinaptici, inhibând astfel acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor.

La nivel central, urapidilul modulează activitatea centrelor de reglare circulatorie, ceea ce previne creșterea reflexă a tonusului simpatic sau reduce tonusul simpatic. Urapidil reglează tensiunea arterială și tonusul simpatic printr-o inhibare a activității adrenoreceptorului α<sub>1</sub> și o stimulare a receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub>.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea intravenoasă de 25 mg urapidil, se măsoară progresia bifazică (faza inițială de distribuție, faza terminală de eliminare) a concentrațiilor sanguine.

Faza de distribuție are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 35 min. Volumul de distribuție este de 0,8 (0,6-1,2) litri/kg.

Pentru timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, s-au măsurat 2,7 (1,8-3,9) ore după injectarea intravenoasă în bolus.

Legarea urapidilului de proteinele plasmatică (serul uman) *in vitro* este de 80%. Această legare relativ scăzută a proteinelor plasmatică a urapidilului ar putea explica faptul că, până în prezent, nu există interacțiuni cunoscute între urapidil și medicamente cu legare ridicată a proteinelor plasmatică.

### Distribuție

Volumul de distribuție este de 0,77 litri/kg greutate corporală. Substanța pătrunde în bariera hematoencefalică și traversează placentă.

### Metabolizare

Urapidilul este metabolizat în principal în ficat. Principalul metabolit este urapidilul hidroxilat pe nucleul fenilic în poziția a 4-a, care nu are acțiune antihipertensivă notabilă. Metabolitul urapidil-O-demetilat are aproximativ aceeași activitate biologică ca urapidilul, dar este produs doar într-o mică măsură.

### Eliminare

La om, eliminarea urapidilului și a metaboliților săi este de 50-70% renal, din care aproximativ 15% din doza administrată este excretată ca urapidil activ farmacologic; restul este excretat ca metaboliți cu materiile fecale, în principal ca urapidil parahidroxilat nehipotensiv.

### Grupuri speciale de pacienți

În cazurile de insuficiență hepatică și / sau renală avansată, precum și la pacienții vârstnici, volumul de distribuție și eliminare a urapidilului este redus; timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### *Toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării*

În studiile de toxicologie a reproducerii la șoareci, șobolani și iepuri, nu au fost identificate descoperiri teratogene legate de urapidil.

În studiile toxicologice privind toxicitatea cronică și studiile de toxicologie asupra funcției de reproducere la șobolani și șoareci, s-au constatat efecte asupra fertilității masculine, precum și descoperiri histopatologice la organele de reproducere feminine.

Ciclul de estrus prelungit sau absent observat la șobolani femele și greutatea uterină redusă sunt atribuite nivelului crescut de prolactină indus de tratamentul cu urapidil și au fost reversibile după terminarea tratamentului. Fertilitatea feminină nu a fost afectată negativ. Relevanța acestor descoperiri pentru oameni este necunoscută din cauza diferențelor dintre specii. În studiile clinice de lungă durată nu s-a observat niciun efect asupra sistemului gonadal hipofizar la femei.

În studiile privind dezvoltarea fetală a embrionilor pe iepuri, s-a observat o rată crescută a mortalității fetale împreună cu toxicitatea maternă concomitentă.

Generația F1 în studiile peri- și postnatale pe șobolani a arătat o mortalitate fetală crescută din cauza urapidilului și greutate redusă la naștere. Generația F2 a fost fără rezultate.

Nu au fost transmise date toxicocinetice ( $C_{max}$ , ASC). Prin urmare, intervalele de siguranță în ceea ce privește expunerea clinică nu pot fi estimate.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric, concentrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dihidrat  
Propilenglicol (E1520)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Urapidil Kalceks nu trebuie amestecat cu soluții alcaline pentru injecție sau perfuzie, deoarece pot apărea turbiditate sau floculare datorită proprietăților acide ale soluției.  
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 50 de ore la 25 °C și 2-8 °C când a fost diluat în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau glucoză 50 mg/ml (5 %) sau soluție perfuzabilă de glucoză 100 mg/ml (10 %).

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de depozitare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole de sticlă transparentă de 5 ml sau 10 ml, de tip I, prevăzută cu punct de rupere .  
5 fiole sunt amplasate într-un aliniator. Aliniatorul este ambalat într-o cutie de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru o singură administrare.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea fiolei. A se arunca conținutul neutilizat al fiolei.

Inspectați vizual medicamentul înainte de utilizare. Utilizați numai soluții clare fără particule vizibile.

Poate fi diluat cu:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %);
- soluție perfuzabilă de glucoză 100 mg/ml (10 %).

Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13831/2021/01

13832/2021/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2021