

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Urapidil Kalceks 25 mg otopina za injekciju/infuziju
Urapidil Kalceks 50 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5 mg urapidila.
Jedna ampula od 5 ml otopine sadrži 25 mg urapidila.
Jedna ampula od 10 ml otopine sadrži 50 mg urapidila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži propilenglikol (E1520).
1 ml otopine sadrži 100 mg propilenglikola.
5 ml otopine sadrži 500 mg propilenglikola.
10 ml otopine sadrži 1000 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.
pH između 5.6 i 6.6.
Osmolalnost približno 1700 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzivna hitna stanja (npr. hipertenzivne krize), teški do vrlo teški oblici hipertenzivne bolesti, hipertenzija otporna na terapiju.
Kontrolirano sniženje krvnog tlaka kod hipertenzivnih bolesnika tijekom i/ili nakon kirurških zahvata.

Urapidil Kalceks je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzivna hitna stanja, teški i vrlo teški oblici hipertenzije, hipertenzija otporna na terapiju

1) Intravenska injekcija

Kao injekcija, 10-50 mg urapidila polako se primjenjuje – uz stalno praćenje krvnog tlaka – intravenskim putem.

Hipotenzivni učinak može se očekivati unutar 5 minuta nakon injekcije. Ovisno o odgovoru krvnog tlaka, injekcija urapidila može se ponoviti.

2) Kontinuirana intravenska drip infuzija ili kontinuirana infuzija putem injekcijske pumpe

Otopina za kontinuiranu drip infuziju, korištena za održavanje razine krvnog tlaka postignutog injekcijom, priprema se na sljedeći način: 250 mg urapidila doda se u 500 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Ako se injekcijska pumpa koristi za primjenu doze održavanja, 20 ml otopine za injekciju/infuziju (= 100 mg urapidila) uvuče se u injekcijsku pumpu i razrijedi do volumena od 50 ml s odgovarajućom otopinom za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Maksimalna odgovarajuća količina iznosi 4 mg urapidila po ml otopine za infuziju.

Brzina primjene

Brzinu infuzije nužno je temeljiti na pojedinom odgovoru krvnog tlaka.

Preporučena početna brzina: 2 mg/min.

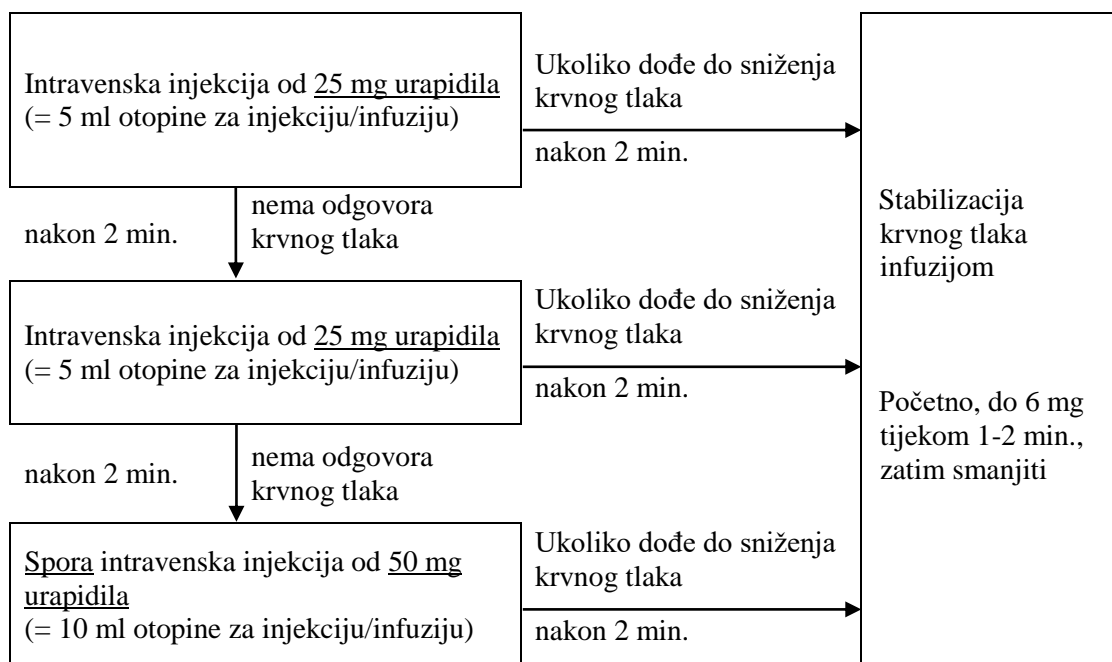
Vrijednost sniženja krvnog tlaka određena je dozom infundiranom u prvih 15 minuta. Potom, postavljeni krvni tlak može se održavati na znatno nižim dozama.

Doza održavanja: prosječno 9 mg/h, temeljeno na 250 mg urapidila dodanog u 500 ml otopine za infuziju, odgovara $1 \text{ mg} = 44 \text{ kapi} = 2,2 \text{ ml}$.

Kontrolirano smanjenje krvnog tlaka u hipertenziji tijekom i/ili nakon kirurškog zahvata

Za održavanje razine krvnog tlaka postignutog injekcijom, koristi se kontinuirana infuzija putem injekcijske pumpe ili kontinuirana drip infuzija.

Režim doziranja



Posebne skupine bolesnika

Doziranje kod oštećene funkcije jetre

Kod bolesnika s oštećenjem jetre, možda će biti potrebno smanjiti dozu urapidila.

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega, možda će biti potrebno smanjiti dozu urapidila.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika, antihipertenzivni lijekovi moraju se davati uz oprez i pri nižim dozama na početku liječenja, jer je osjetljivost na takve lijekove često povećana kod tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost urapidila kod djece i adolescenata nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Urapidil Kalceks se primjenjuje intravenski kao injekcija ili infuzijom ležećim bolesnicima. Moguće su obje, jednokratne ili višekratne injekcije, kao i dugotrajne infuzije. Injekcije se mogu uzastopno kombinirati s dugotrajnim infuzijama.

Preklapajući se s parenteralnom terapijom akutnog stanja, moguće je prijeći na terapiju održavanja s peroralno primijenjivanim antihipertenzivnim lijekovima.

Kako bi se zaštitili od toksikoloških učinaka, ne smije se prekoračiti razdoblje liječenja od 7 dana, što je također općenito pravilo kod parenteralne antihipertenzivne terapije. Parenteralno liječenje može se ponoviti, ako se hipertenzija vrati.

4.3 Kontraindikacije

Urapidil Kalceks se ne smije koristiti u slučaju:

- preosjetljivosti (alergije) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- bolesnika s koarktacijom aorte i arterijsko-venskim šantom (izuzetak: hemodinamski neaktivan dijalički šant);
- dojenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako krvni tlak prebrzo pada, može doći do bradikardije ili srčanog zastoja.

“Intraoperacijski sindrom meke šarenice” (eng. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, varijanta sindroma male zjenice) primijećen je tijekom operacije katarakte kod nekih pacijenata koji su bili ili se liječe tamsulosinom. Izolirani izvještaji također su zaprimljeni i s drugim alfa₁ blokatorima, te se ne može isključiti mogućnost učinka skupine. Budući da IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tijekom operacije katarakte, o trenutnoj ili prethodnoj uporabi alfa₁ blokatora, potrebno je obavijestiti oftalmokirurga prije operacije.

Mjere predostrožnosti

Potreban je poseban oprez pri primjeni urapidila u sljedećim slučajevima:

- zatajenje srca uzrokovano mehaničkom funkcionalnom opstrukcijom, npr. stenoza aortne ili mitralne valvule, plućna embolija ili oštećenje srčane funkcije uzrokovano bolešću perikarda;
- bolesnici s disfunkcijom jetre;
- bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom disfunkcijom;
- stariji bolesnici;
- bolesnici koji istodobno primaju cimetidin (vidjeti dio 4.5).

Ako su prethodno primijenjeni drugi antihipertenzivni lijekovi, potrebno je dati dovoljno vremena za početak djelovanja prethodnog antihipertenzivnog lijeka (lijekova). Prema tome, potrebno je odabrati nižu dozu urapidila.

Pomoćne tvari

Urapidil Kalceks sadrži propilenglikol (E1520)

Ovaj lijek sadrži propilenglikol (vidjeti dio 2), koji može imati isti učinak kao konzumacija alkohola i povećati vjerojatnost nuspojava.

Kod trudnica i bolesnika sa jetrenim i/ili bubrežnim oštećenjem, ovaj lijek može se primjenjivati samo po preporuci liječnika. Tijekom primjene ovog lijeka, prema preporukama liječnika moguće je dodatno praćenje.

Urapidil Kalceks sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml otopine, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivni učinak urapidila može se pojačati s istovremenim uzimanjem blokatora alfa receptora, vazodilatatora te drugih antihipertenzivnih lijekova, kao i kod stanja smanjenja volumena (proljevi, povraćanje) i alkoholom.

Ako se istovremeno primjenjuje cimetidin, može se očekivati povećanje razine urapidila u serumu za 15 %. Budući da nema dovoljno podataka što se tiče kombiniranog liječenja ACE inhibitorima, takvo liječenje trenutno se ne preporučuje. Visoke doze urapidila mogu produžiti trajanje djelovanja barbiturata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ovaj lijek ne preporučuje se ženama reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Do sada, nema podataka ili su podaci o primjeni urapidila u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Urapidil prolazi u placentu.

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječenje urapidilom nije potrebno zbog kliničkog stanja žene.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se urapidil u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena klinička ispitivanja što se tiče plodnosti kod muškaraca i žena. Ispitivanja na životinjama pokazala su da urapidil utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog različitih reakcija koje se javljaju ovisno o pojedincu, čak i kad se upotrebljava prema uputama, urapidil može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, korištenje strojeva ili moguću opasni rad. To se posebno odnosi na početak liječenja, svaki put kod povećanja doze ili promjene liječenja te u kombinaciji s alkoholom.

4.8 Nuspojave

U većini slučajeva, sljedeće nuspojave mogu se pripisati naglom padu krvnog tlaka. Međutim, klinička iskustva pokazala su da one nestaju unutar nekoliko minuta, pa čak i tijekom dugotrajnih infuzija. Stoga, odluku o prekidu liječenja potrebno je donijeti na temelju težine nuspojava.

Prikazane kategorije koriste se za prikazivanje učestalosti nuspojava:

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalost	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
Organski sustav					
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja		nemir	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja				
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija, bradikardija, osjećaj pritiska ili boli u prsima (slično angini pektoris), dispneja			
Krvožilni poremećaji		posturalna hipotenzija (ortostatska disregulacija)			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			začepljenje nosa		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pojava pojačanog znojenja	preosjetljivost kao što je svrbež, crvenilo kože, egzantem		angioedem, urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				pojačan nagon za mokrenjem, povećana urinarna inkontinencija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			
Pretrage		nepravilna srčana frekvencija		smanjenje broja trombocita*	

* U vrlo rijetkim, izoliranim slučajevima primijećeno je smanjenje broja trombocita vremenski povezano s oralnom primjenom urapidila. Nije bilo moguće pokazati uzročne veze s terapijom urapidila, npr. imunohematološkim pretragama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Krvožilni: omaglica, ortostatski sindrom, kolaps.

Centralni živčani sustav: umor i smanjena brzina reakcija.

Mjere liječenja predoziranja

Prekomjerno sniženje krvnog tlaka može se ublažiti podizanjem nogu i nadoknadom volumena.

Ukoliko su te mjere nedovoljne, moguće je davati vazokonstriktore kao polagane, intravenske injekcije, uz praćenje krvnog tlaka. U vrlo rijetkim slučajevima nužna je primjena katekolamina (npr. 0,5-1,0 mg adrenalina razrijeđenog do 10 ml s izotoničnom otopinom natrijeva klorida).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antiadrenergički lijekovi, perifernog djelovanja, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora; ATK kod: C02CA06

Mehanizam djelovanja

Urapidil vodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, smanjenjem perifernog otpora.

Srčana frekvencija velikim dijelom ostaje nepromijenjena.

Minutni volumen srca se ne mijenja; minutni volumen srca koji je smanjen zbog povećanog tlačnog opterećenja, može se povećati.

Urapidil je vazodilatator koji ima centralna i periferna mjesta djelovanja.

Periferno, urapidil pretežno blokira postsinaptičke alfa₁ receptore, čime inhibira vazokonstriktorno djelovanje katekolamina.

Centralno, urapidil mijenja aktivnost krvožilnih centara za regulaciju, čime sprječava refleksno povećanje tonusa simpatikusa ili smanjuje tonus simpatikusa. Urapidil regulira krvni tlak i simpatički tonus preko inhibicije aktivnosti α₁-adrenoreceptora i stimulacijom serotonergičkih receptora 5-HT_{1A}.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene 25 mg urapidila, mjeri se dvofazno napredovanje (početna faza distribucije, završna faza eliminacije) koncentracije u krvi.

Faza distribucije ima poluvrijeme od oko 35 minuta. Volumen distribucije je 0,8 (0,6-1,2) litara/kg.

Poluvrijeme u serumu, koje se mjeri nakon intravenske bolus injekcije je 2,7 (1,8-3,9) sati.

Vezanje urapidila za proteine plazme (humanog seruma) *in vitro* je 80 %. Ovo relativno slabo vezivanje urapidila za proteine plazme, može se objasniti time što do sada nisu poznate interakcije urapidila i lijekova sa snažnim vezivanjem za proteine plazme.

Distribucija

Volumen distribucije je 0,77 litara/kg tjelesne težine. Tvar prolazi krvno-moždanu barijeru i prodire u placentu.

Biotransformacija

Urapidil se uglavnom metabolizira u jetri. Glavni metabolit je hidroksilirani urapidil na položaju 4 u fenilnom prstenu, koji nema značajno antihipertenzivno djelovanje. O-demetilirani metabolit urapidila ima približno jednaku biološku aktivnost kao urapidil, međutim proizvodi se tek u malim količinama.

Eliminacija

Kod ljudi, izlučivanje urapidila i njegovih metabolita je 50-70 % putem bubrega, od čega se 15 % primijenjene doze izlučuje kao farmakološki aktivni urapidil; ostatak se izlučuje kao metaboliti fecesom, prvenstveno kao para-hidroksilirani urapidil bez hipotenzivnog djelovanja.

Posebne skupine bolesnika

U slučajevima uznapredovanog oštećenja jetre i/ili bubrega, kao i kod starijih bolesnika, smanjeni su volumen distribucije i klirens urapidila; poluvrijeme eliminacije je produženo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost na reprodukciju i razvoj

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na miševima, štakorima i kunićima, nisu otkriveni teratogeni nalazi povezani s urapidilom.

U toksikološkim ispitivanjima kronične toksičnosti i ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i miševima pronađeni su učinci na plodnost mužjaka, kao i histopatološki nalazi na reproduktivnim organima ženki.

Produljeni ili izostanak ciklusa estrusa, uočen u ženki štakora i smanjena težina maternice pripisuju se povećanoj razini prolaktina izazvanoj liječenjem urapidilom, bili su reverzibilni nakon završetka liječenja. Nema negativnog utjecaja na plodnost ženki. Značajnost ovih otkrića za ljude nije poznata zbog razlike među vrstama. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima kod žena nije primijećen učinak na hipofizno-gonadalni sustav.

U ispitivanjima razvoja embrija i fetusa na kunićima, uočena je povećana stopa fetalne smrtnosti zajedno s popratnom toksičnošću za majku.

Kod F1 generacije u peri- i postnatalnim ispitivanjima na štakorima, pokazana je povećana fetalna smrtnost zbog urapidila i smanjena porođajna težina. U F2 generaciji nije bilo nalaza.

Nisu predstavljeni nikakvi toksikokinetički podaci (C_{max} , AUC). Zbog toga se ne mogu procijeniti sigurnosni intervali obzirom na kliničku izloženost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kloridna kiselina, koncentrirana
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Urapidil Kalceks se ne smije miješati s alkalnim otopinama za injekciju ili infuziju, jer može doći do zamućenja ili flokulacije zbog kiselih svojstava otopine.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 50 sati na temperaturi 25 °C i 2-8 °C, kada se razrijedi u natrijevom kloridu 9 mg/ml (0,9 %) ili glukozi 50 mg/ml (5 %) ili otopini glukoze za infuziju 100 mg/ml (10 %).

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik i normalno ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrijeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne staklene ampule tipa I od 5 ml ili 10 ml s lomom u jednoj točki. 5 ampula pakirano je u podložak. Podložak je pakiran u kartonsku kutiju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Lijek treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja ampule. Zbrinite sav neiskorišteni dio. Prije upotrebe lijek treba vizualno pregledati. Treba koristiti isključivo bistre otopine bez čestica.

Može se razrijediti s:

- otopinom natrijevog klorida za infuziju 9 mg/ml (0,9 %);
- otopinom glukoze za infuziju 50 mg/ml (5 %);
- otopinom glukoze za infuziju 100 mg/ml (10 %).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Urapidil Kalceks 25 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-917564032

Urapidil Kalceks 50 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-803841965

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. listopad 2023.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-