

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urapidil Kalceks 25 mg Injektions-/Infusionslösung

Urapidil Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Urapidil.

Jede Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 25 mg Urapidil.

Jede Ampulle mit 10 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol (E1520).

1 ml Lösung enthält 100 mg Propylenglycol.

5 ml Lösung enthalten 500 mg Propylenglycol.

10 ml Lösung enthalten 1.000 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert beträgt 5,6 - 6,6.

Die Osmolalität beträgt etwa 1.700 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertensive Notfälle (z. B. krisenhafter Blutdruckanstieg), schwere und schwerste Formen der Hypertonie oder therapieresistenter Bluthochdruck.

Zur kontrollierten Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit Bluthochdruck während und/oder nach Operationen.

Urapidil Kalceks ist bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertensive Notfälle, schwere und schwerste Formen der Hypertonie und therapieresistenter Bluthochdruck

1) Intravenöse Injektion

Als Injektion werden 10-50 mg Urapidil langsam – unter laufender Blutdruckkontrolle – intravenös verabreicht.

Innerhalb von 5 Minuten nach der Injektion ist eine blutdrucksenkende Wirkung zu erwarten.

Abhängig vom Blutdruckverhalten kann die Injektion von Urapidil wiederholt werden.

2) Intravenöse Dauertropfinfusion oder kontinuierliche Infusion per Perfusor

Die Dauertropfinfusionslösung zur Aufrechterhaltung des durch die Injektion erreichten Blutdruckniveaus wird folgendermaßen hergestellt: Zu 500 ml einer kompatiblen Infusionslösung gibt man im Allgemeinen 250 mg Urapidil (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Verwendung eines Perfusors zur Gabe der Erhaltungsdosis werden 20 ml Injektions-/Infusionslösung (= 100 mg Urapidil) in einer Perfusor-Spritze aufgezogen und bis zu einem Volumen von 50 ml mit einer kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt.

Die kompatible Höchstmenge beträgt 4 mg Urapidil pro ml Infusionslösung.

Applikationsgeschwindigkeit

Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem individuellen Blutdruckverhalten.

Initiale Richtgeschwindigkeit: 2 mg/Min.

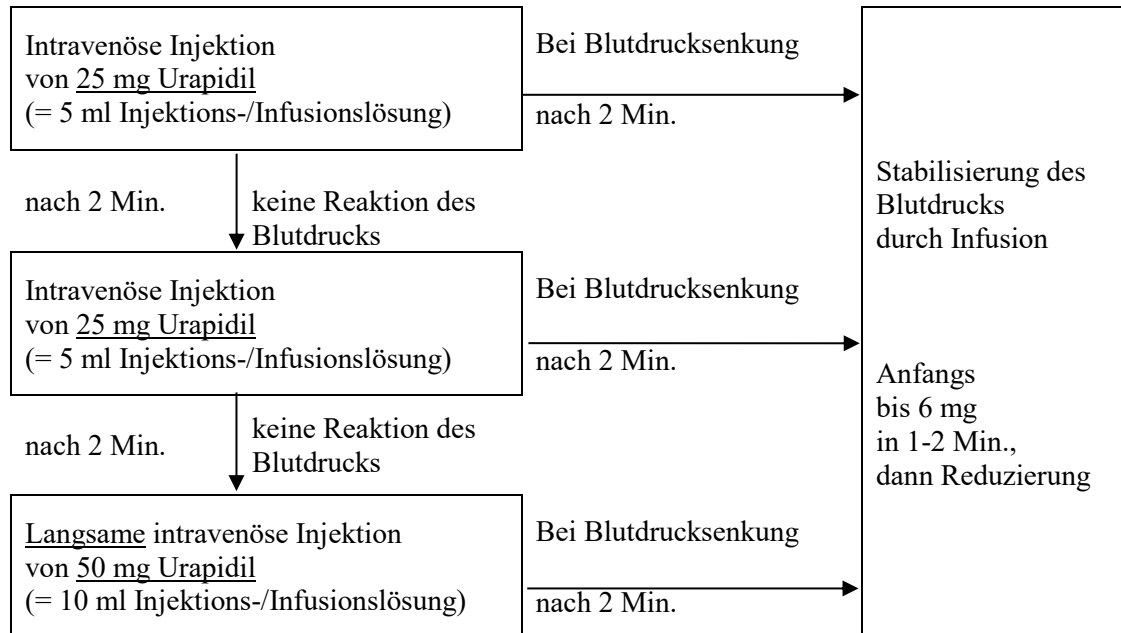
Das Ausmaß der Blutdrucksenkung wird durch die in den ersten 15 Minuten infundierte Dosis bestimmt. In der Folge kann der eingestellte Blutdruck mit deutlich niedrigeren Dosen aufrechterhalten werden.

Erhaltungsdosis: Durchschnittlich 9 mg/Stunde, bezogen auf 250 mg Urapidil zusätzlich zu 500 ml Infusionslösung, entspricht 1 mg = 44 Tropfen = 2,2 ml.

Kontrollierte Blutdrucksenkung bei Blutdruckanstiegen während und/oder nach Operationen

Zur Aufrechterhaltung des durch die Injektion erreichten Blutdruckniveaus kommen kontinuierliche Infusion per Perfusor oder Dauertropfinfusion zur Anwendung.

Dosierungsschema



Besondere Patientengruppen

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung von Urapidil erforderlich sein.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung von Urapidil erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen müssen blutdrucksenkende Mittel mit entsprechender Vorsicht und zu Beginn in kleineren Dosen verabreicht werden, da bei diesen Patienten die Empfindlichkeit gegenüber derartigen Präparaten oftmals verändert ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Urapidil bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Urapidil Kalceks wird am liegenden Patienten intravenös als Injektion oder Infusion verabreicht. Sowohl ein- oder mehrmalige Injektion als auch intravenöse Langzeitinfusionen sind möglich. Injektionen lassen sich mit anschließenden Langzeitinfusionen kombinieren.

Überlappend mit der parenteralen Akuttherapie ist der Übergang auf eine Dauertherapie mit anderen oral zu verabreichenden Blutdrucksenkern möglich.

Zum Schutz vor toxikologischen Effekten darf eine Behandlungsdauer von 7 Tagen, wie sie auch bei der parenteralen antihypertensiven Therapie in der Regel erfolgt, nicht überschritten werden. Eine parenterale Wiederholungsbehandlung bei erneut auftretendem Blutdruckanstieg ist möglich.

4.3 Gegenanzeigen

Urapidil Kalceks darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten mit Aortenisthmusstenose und arteriovenösem Shunt (ausgenommen hämodynamisch nicht wirksamer Dialyse-Shunt);
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Zu rascher Blutdruckabfall kann zu Bradykardie oder Herzstillstand führen.

Das „*Intraoperative Floppy Iris Syndrom*“ (*IFIS*, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) wurde während einer Kataraktoperation bei einigen Patienten beobachtet, die Tamsulosin einnahmen oder zuvor damit behandelt wurden. Vereinzelt Berichte sind auch mit anderen Alpha₁-Blockern vorgelegt worden. Die Möglichkeit eines Klasseneffekts kann daher nicht ausgeschlossen werden. Da ein *IFIS* zu erhöhten prozeduralen Komplikationen während der Kataraktoperation führen kann, sollte die aktuelle oder frühere Einnahme von Alpha₁-Blockern dem Augenchirurgen vor der Operation bekannt gemacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Urapidil ist erforderlich bei:

- Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung liegt, wie z. B. Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, bei Lungenembolie oder bei durch Perikardkrankungen bedingter Einschränkung der Herzaktion;
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen;
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung;
- älteren Patienten;
- Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Falls zu einem früheren Zeitpunkt andere blutdrucksenkende Arzneimittel verabreicht wurden, ist ausreichend lange auf den Wirkungseintritt des/der zuvor gegebenen blutdrucksenkenden Mittel(s) zu warten. Die Dosierung von Urapidil ist entsprechend niedriger zu wählen.

Sonstige Bestandteile

Urapidil Kalceks enthält Propylenglycol (E1520)

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol (siehe Abschnitt 2), das die gleiche Wirkung wie Alkoholkonsum haben und die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Reaktionen erhöhen kann.

Bei Schwangeren und Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion darf dieses Arzneimittel nur auf ärztliche Anweisung hin verabreicht werden. Während der Verabreichung dieses Arzneimittels kann auf Anweisung eines Arztes eine zusätzliche Überwachung durchgeführt werden.

Urapidil Kalceks enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker, Vasodilatoren und andere blutdrucksenkende Arzneimittel sowie bei Zuständen mit Volumenmangel (Durchfall, Erbrechen) und Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin ist mit einer Erhöhung der Urapidil-Serumspiegel um 15% zu rechnen.

Da noch keine ausreichenden Erfahrungen hinsichtlich der Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmern vorliegen, wird diese derzeit nicht empfohlen.

Urapidil in hohen Dosen kann die Wirkungsdauer von Barbituraten verlängern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Dieses Arzneimittel wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Urapidil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Urapidil passiert die Plazenta.

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Urapidil ist aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Urapidil in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene bzw. Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dieses Arzneimittel darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur männlichen und weiblichen Fertilität durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Urapidil die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann Urapidil, auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

In der Mehrzahl der Fälle sind die folgenden Nebenwirkungen auf eine zu rasche Blutdrucksenkung zurückzuführen. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass diese innerhalb von Minuten wieder abklingen, auch bei Langzeit-Infusionen. Daher muss in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung über die Unterbrechung der Behandlung entschieden werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufigkeit \ System- organklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		Unruhe	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie, Bradykardie, Druckgefühl t oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris-ähnlich), Atemnot			
Gefäßerkrankungen		Blutdruckabfall ausgelöst durch Positions-änderung (orthostatische Dysregulation)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrosis-Episode	Überempfindlichkeit wie Juckreiz,		Angioödem, Urtikaria

			Hautrötung, Exanthem		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verstärkter Harndrang, Verstärkung einer Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung			
Untersuchungen		unregelmäßige Herzschlagfolge		verminderte Thrombozytenzahl*	

* In sehr seltenen Einzelfällen wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der oralen Gabe von Urapidil eine Verminderung der Thrombozytenzahl beobachtet. Es wurde jedoch kein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung mit Urapidil nachgewiesen (beispielsweise durch immunhämatologische Untersuchungen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Kreislauf: Schwindel, orthostatisches Syndrom, Kollaps.

Zentrales Nervensystem: Müdigkeit und reduziertes Reaktionsvermögen.

Therapie bei Überdosierung

Ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks kann durch Hochlagern der Beine und Volumensubstitution gebessert werden. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, können blutgefäßverengende Präparate langsam intravenös injiziert werden, während der Blutdruck überwacht wird. In sehr seltenen Fällen ist die Verabreichung von Katecholaminen (z. B. Adrenalin 0,5-1,0 mg auf 10 ml mit isotoner Natriumchloridlösung verdünnt) erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend, Alpha-Adrenorezeptorantagonisten, ATC-Code: C02CA06

Wirkmechanismus

Urapidil führt zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Widerstandes.

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant.
Das Herzzeitvolumen wird nicht verändert; ein infolge erhöhter Nachlast vermindertes Herzzeitvolumen kann ansteigen.

Urapidil ist ein Vasodilatator, der zentrale und periphere Wirkorte hat.

Peripher blockiert Urapidil vor allem postsynaptische α_1 -Rezeptoren und hemmt somit die vasokonstriktive Wirkung von Katecholaminen.

Zentral moduliert Urapidil die Aktivität der Kreislaufregulationszentren; dadurch wird eine reflektorische Zunahme des Sympathikotonus verhindert oder der Sympathikotonus gesenkt. Urapidil reguliert den Blutdruck und den Sympathikotonus durch eine Hemmung der α_1 -Adrenorezeptoraktivität und eine Stimulation serotonerger 5-HT_{1A}-Rezeptoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Applikation von 25 mg Urapidil wird ein biphasischer Verlauf (initiale Verteilungsphase, terminale Eliminationsphase) der Konzentration im Blut gemessen.

Die Verteilungsphase hat eine Halbwertszeit von ca. 35 Min. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,8 (0,6-1,2) l/kg.

Für die Halbwertszeit der Elimination aus dem Serum wurden 2,7 (1,8-3,9) Stunden nach intravenöser Bolusinjektion gemessen.

Die Plasmaproteinbindung von Urapidil (Humanserum) beträgt *in vitro* 80%. Diese relativ geringe Plasmaproteinbindung von Urapidil könnte erklären, dass bisher keine Interaktionen zwischen Urapidil und stark an Plasmaprotein gebundenen Medikamenten bekannt sind.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,77 l/kg Körpergewicht. Die Substanz penetriert die Blut-Hirn-Schranke und ist plazentagängig.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Urapidil erfolgt vorwiegend in der Leber. Der Hauptmetabolit ist ein am Phenylkern in 4-Stellung hydroxyliertes Urapidil, welches keine nennenswerte antihypertensive Wirkung hat. Der Metabolit O-demethyliertes Urapidil verfügt etwa über die gleiche biologische Aktivität wie Urapidil, entsteht aber nur in geringem Umfang.

Elimination

Die Elimination von Urapidil sowie seiner Metaboliten erfolgt beim Menschen zu 50-70% renal, davon ca. 15% der applizierten Dosis als pharmakologisch aktives Urapidil; der Rest wird als Metaboliten, primär als nicht blutdrucksenkendes para-hydroxyliertes Urapidil fäkal ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Bei fortgeschrittener Leber- und/oder Niereninsuffizienz sowie bei älteren Patienten sind das Verteilungsvolumen und die Clearance von Urapidil reduziert, die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine Urapidil-bezogene teratogene Wirkung.

In toxikologischen Studien zur chronischen Toxizität und zur Reproduktionstoxikologie an Ratten und Mäusen wurden Auswirkungen auf die männliche Fertilität und histopathologische Veränderungen an weiblichen Fortpflanzungsorganen festgestellt.

Der bei weiblichen Ratten beobachtete verlängerte oder fehlende Östruszyklus und das verringerte Uterusgewicht werden auf den durch die Behandlung mit Urapidil induzierten erhöhten Prolaktinspiegel zurückgeführt; beide Effekte waren nach Ende der Behandlung reversibel. Die Fertilität der Weibchen war nicht beeinträchtigt. Aufgrund der Speziesunterschiede ist die Relevanz dieser Befunde für den Menschen unbekannt. In klinischen Langzeitstudien konnte keine Beeinflussung des Hypophysen-Gonaden-Systems bei der Frau festgestellt werden. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Kaninchen wurde eine erhöhte fetale Mortalitätsrate bei gleichzeitiger maternaler Toxizität beobachtet. Die F1-Generation zeigte in peri- und postnatalen Studien an Ratten eine erhöhte fetale Mortalität durch Urapidil und ein vermindertes Geburtsgewicht. Die F2-Generation zeigte keine Veränderungen. Es wurden keine toxikokinetischen Daten (C_{max} , AUC) vorgelegt. Sicherheitsintervalle hinsichtlich der klinischen Exposition können daher nicht abgeschätzt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure, konzentriert
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Propylenglycol (E1520)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Urapidil Kalceks darf nicht mit alkalischen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden, da es aufgrund der sauren Eigenschaften der Lösung zu Trübung oder Ausflockung kommen kann. Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität wurde für 50 Stunden bei 25 °C und 2-8 °C nach Verdünnung in 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid- oder 50 mg/ml (5%) Glucose- oder 100 mg/ml (10%) Glucose-Infusionslösung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml oder 10 ml farblosen Glasampullen (Typ I) mit einer Sollbruchstelle [One-Point-Cut (OPC)]. 5 Ampullen sind in einer Schale verpackt. Die Schalen sind in einem Umkarton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösung entsorgen.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittel visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Kann verdünnt werden mit:

- 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Infusionslösung;
- 50 mg/ml (5%) Glucose Infusionslösung;
- 100 mg/ml (10%) Glucose Infusionslösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"

Beiname: JSC "Kalceks"

Krustpils iela 71E

1057 Rīga

Lettland

Mitvertrieb:

EVER Pharma GmbH

Oppelner Straße 5

82194 Gröbenzell

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2206260.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22 Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig