

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urapidil Stragen 50 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg di urapidil.

La fiala da 10 ml contiene 50 mg di urapidil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, che può anche essere diluita per essere infusa.

Soluzione limpida, incolore con un pH da 5,6 a 6,6.

Priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emergenze ipertensive (es. aumento critico della pressione arteriosa), forme gravi e molto gravi di malattia ipertensiva, ipertensione resistente al trattamento.

Abbassamento controllato della pressione arteriosa in pazienti ipertensivi durante e/o dopo chirurgia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Emergenze ipertensive, forme gravi e molto gravi di ipertensione, e ipertensione resistente al trattamento

Iniezione endovenosa

10-50 mg di urapidil sono somministrati lentamente per iniezione endovenosa sotto costante controllo della pressione del sangue. L'azione ipotensiva si manifesta solitamente entro 5 min. dalla somministrazione. L'iniezione di 10-50 mg di urapidil può essere ripetuta in rapporto all'andamento della pressione arteriosa.

L'infusione endovenosa o la siringa a pompa sono usate per mantenere il livello della pressione arteriosa raggiunto con l'iniezione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

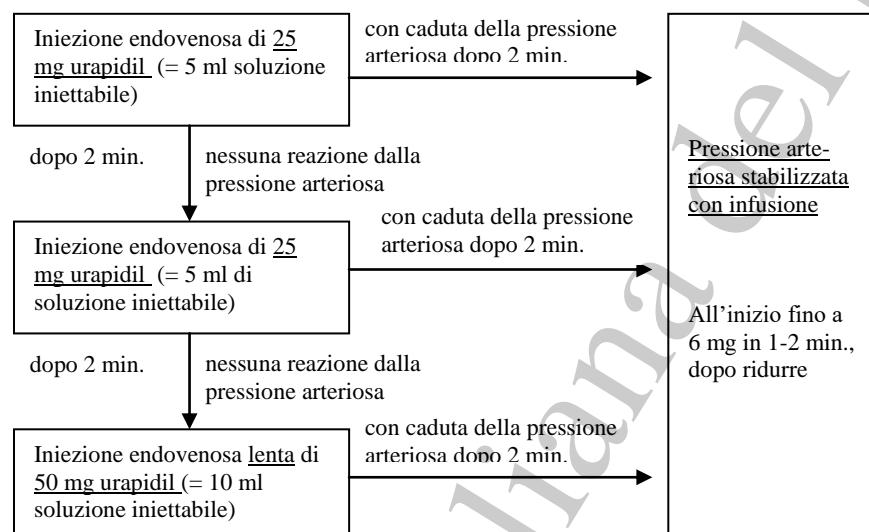
Velocità di somministrazione: la velocità di infusione è determinata dalla situazione della pressione arteriosa individuale. Velocità di infusione della dose iniziale raccomandata: 2 mg/min.

Dose di mantenimento: In media 9 mg/h, riferiti a 250 mg di urapidil aggiunti a 500 ml di soluzione per infusione equivalenti a 1 mg = 44 gocce = 2,2 ml.

Abbassamento controllato della pressione arteriosa in caso di aumento della pressione arteriosa durante e/o dopo intervento chirurgico

L'infusione endovenosa o la pompa a siringa sono usate per mantenere il livello della pressione arteriosa raggiunto con l'iniezione.

Posologia



Note

Urapidil Stragen e.v. è somministrato per via endovenosa per infusione o per iniezione al paziente in posizione supina. La dose può essere somministrata come una o più iniezioni o come infusione endovenosa lenta. Le iniezioni possono essere combinate con successiva infusione lenta.

Persone anziane

Nei pazienti più anziani i farmaci antiipertensivi vanno usati con cautela ed all'inizio in dosi più basse, poiché in questi pazienti spesso è modificata la sensibilità nei confronti di preparazioni di questo genere.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale e/o epatica

In pazienti con ridotta funzionalità epatica e renale potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di urapidil.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di urapidil per uso endovenoso nei bambini tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fornita.

Durata del trattamento

Da un punto di vista tossicologico è considerato sicuro per un periodo di trattamento di 7 giorni; in genere, questo periodo non deve essere superato con farmaci parenterali antiipertensivi. E' possibile un trattamento parenterale ripetuto, se la pressione arteriosa aumenta di nuovo.

E' possibile la sovrapposizione della terapia parenterale acuta con il passaggio al trattamento continuo con agenti orali che abbassano la pressione arteriosa.

4.3 Controindicazioni

Urapidil Stragen non deve essere usato nel caso di ipersensibilità (allergia) al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Urapidil Stragen e.v. non deve essere usato nei casi di stenosi aortica dell'istmo o con shunt artero-venoso (eccetto il caso di shunt dialitico non emodinamicamente attivo).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Precauzioni per l'uso

- Nell'insufficienza cardiaca, causata da danni funzionali di origine meccanica, come stenosi della valvola aortica o mitralica, embolia polmonare o indebolimento dell'azione cardiaca dovuto a malattia pericardiale;
- In pazienti con disturbi della funzionalità epatica;
- In pazienti con disturbi della funzionalità renale da moderata a grave;
- In pazienti anziani;
- In pazienti in trattamento concomitante con cimetidina (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Se urapidil non è stato somministrato come agente antiipertensivo di prima linea, questo non deve essere utilizzato fino a che non è passato l'effetto del farmaco antiipertensivo somministrato in precedenza. Il dosaggio di urapidil dovrà essere conseguentemente più basso.

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

Quando Urapidil Stragen viene somministrato e.v., a causa della presenza di glicole propilenico, possono essere osservati sintomi simili a quelli dell'alcool.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'azione antiipertensiva di urapidil potrebbe essere potenziata dall'assunzione di bloccanti dei recettori alfa, comprendenti quelli somministrati per stati urologici, vasodilatatori e altri farmaci che abbassano la pressione arteriosa, stati di deplezione del volume (diarrea, vomito) e alcool.

La combinazione di urapidil con baclofene deve essere considerata molto attentamente, in quanto baclofene può aumentare l'effetto antiipertensivo.

L'uso contemporaneo di cimetidina inibisce il metabolismo di urapidil. La concentrazione di urapidil nel siero può aumentare del 15%, così da prendere in considerazione la riduzione di dosaggio.

Le seguenti somministrazioni concomitanti devono essere prese in considerazione:

- imipramina (effetto antiipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica);
- neurolettici (effetto antiipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica);
- corticoidi (riduzione dell'effetto antiipertensivo mediante ritenzione idrica di sodio).

Poiché non sono ancora disponibili adeguate informazioni sull'uso concomitante di ACE inibitori, questo trattamento per ora non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di Urapidil Stragen durante la gravidanza non è raccomandata. Non ci sono informazioni adeguate sull'utilizzo di urapidil in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva senza teratogenicità (paragrafo 5.3). A causa di studi limitati, il rischio potenziale negli umani non è noto.

Allattamento

A causa dell'assenza di dati sull'escrezione nel latte materno, l'allattamento al seno non è raccomandato in caso di trattamento con urapidil.

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

Questo prodotto medicinale ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

La risposta individuale al trattamento può variare da un paziente all'altro. Questo è particolarmente valido all'inizio del trattamento, quando si cambia il trattamento, o se si assume in concomitanza con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Molti dei seguenti effetti indesiderati sono dovuti ad un improvviso calo della pressione sanguigna, ma secondo l'esperienza essi scompaiono entro pochi minuti, anche durante l'infusione lenta; in relazione alla gravità degli effetti indesiderati bisogna tuttavia prendere in considerazione anche una sospensione del trattamento.

Riepilogo tabellare delle reazioni avverse

La tabella in basso rispetta il sistema MedDRA di classificazione degli organi

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$, incluse le segnalazioni isolate

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

Frequenza Classifica- zione per sistemi ed organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache			Palpitazioni; tachicardia; Bradicardia; Sensazione di pressione o dolore al torace (come angina); Distress respiratorio;			
Patologie vascolari			Abbassamento della pressione arteriosa dovuto a cambiamento posturale (ortostasi)			
Patologie gastrointestinali		Nausea	Vomito			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di sommministrazione			Affaticamento			
Indagini cliniche			Battito cardiaco irregolare		Trombocitopenia*	
Patologie del sistema nervoso		Vertigini; Cefalea				
Disturbi psichiatrici					Irrequietezza	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Congestione nasale		

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sudorazione	Sintomi di reazioni allergiche cutanee (prurito, eruzioni cutanee, esantema)		Angioedema, Orticaria
---	--	--	-------------	--	--	-----------------------

*In casi molto rari, è stata riscontrata una riduzione del numero di trombociti contemporaneamente con la somministrazione di urapidil. Non è stato stabilito nessun rapporto causale con il trattamento con urapidil, per esempio da esami immunoematologici.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del prodotto farmaceutico è importante. Essa permette un continuo monitoraggio del rapporto rischi/benefici del prodotto. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare ogni sospetta reazione avversa mediante il sistema di segnalazione nazionale, tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio sono: capogiri, ipotensione ortostatica, collasso, affaticamento e ridotta velocità di reazione.

Trattamento di sovradosaggio

L'eccessiva caduta di pressione può essere alleviata sollevando le gambe o ripristinando la volemia. Se queste misure risultano inadeguate bisogna somministrare lentamente per via endovenosa un farmaco vasocostrittore, monitorando la pressione sanguigna. In casi molto rari è necessaria l'iniezione endovenosa di catecolamine (es. adrenalina 0,5-1,0 diluiti a 10 ml con soluzione di sodio cloruro isotonica).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze antiadrenergiche ad azione periferica, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici.

Codice ATC: C02CA06

Urapidil induce un abbassamento della pressione sistolica e diastolica, mediante riduzione della resistenza periferica.

La frequenza cardiaca rimane largamente costante.

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

Meccanismo di azione

Urapidil ha effetti sia centrali che periferici.

- Periferici: Urapidil blocca principalmente i recettori postsinaptici alfa e conseguentemente inibisce l'effetto vasocostrittore delle catecolamine.
- A livello centrale: Urapidil ha anche un'azione centrale. Esso modula l'attività dei centri cerebrali che controllano il sistema circolatorio. Così inibisce un aumento riflesso del tono del sistema nervoso simpatico o riduce il tono simpatico.

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa di 25 mg di urapidil si osserva un andamento bifasico della sua concentrazione nel sangue (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 (0,6-1,2) l/kg.

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

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 para-idrossilato privo di attività antiipertensiva, è escreto per via fecale.

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%. Questa relativamente bassa affinità di legame di urapidil con le proteine plasmatiche potrebbe spiegare perché non sono note interazioni tra urapidil e i medicinali con un forte legame con le proteine plasmatiche.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Gli studi con urapidil cloridrato sono stati condotti su topi e ratti per testare la tossicità acuta. La DL₅₀ (riferita a urapidil base) dopo somministrazione orale è tra 508 e 750 mg/kg peso corporeo e dopo somministrazione endovenosa, tra 140 e 260 mg/kg peso corporeo.

La tossicità è stata osservata principalmente come sedazione, ptosi, ridotta motilità, perdita del riflesso protettivo e ipotermia, mancanza di fiato, cianosi, tremori e convulsioni prima della morte.

Tossicità cronica/Tossicità sub-cronica

Gli studi sulla tossicità cronica sono stati condotti su ratti dopo somministrazione orale con cibo per oltre 6 e 12 mesi, utilizzando dosi fino a 250 mg/kg peso corporeo/die. Sono stati osservati sedazione, ptosi, aumento ridotto del peso corporeo, prolungamento del ciclo mestruale e riduzione del peso dell'utero.

La tossicità cronica è stata osservata nel cane in studi per oltre 6 e 12 mesi con dosi fino a 64 mg/kg peso corporeo/die. Dosi sopra i 30 mg/kg di peso corporeo/die hanno causato sedazione, ipersalivazione e tremore. Non sono stati osservati segni di variazioni cliniche o istopatologiche.

Potenziale che induce mutazione genetica e tumore

Negli studi su batteri (test di Ames, saggio mediato dall'ospite), nelle investigazioni su linfociti umani e nel test di metafase del midollo osseo su topo, urapidil non ha mostrato alcuna caratteristica mutagena. Un test di riparazione del DNA sugli epatociti del ratto è risultato negativo.

Gli studi carcinogenici su topo e ratto a 18 e 24 mesi non hanno fornito alcuna indicazione rilevante agli umani del potenziale inducente tumore. In studi speciali su ratti e topi, urapidil ha contribuito all'aumento del livello di prolattina. Nei roditori l'aumento del livello di prolattina comporta una crescita di tessuto mammario. In considerazione di quanto è noto sul meccanismo di azione, non ci si aspetta questo effetto negli umani riceventi dosi terapeutiche, e non può essere determinato nelle prove cliniche.

Tossicità riproduttiva

Gli studi di tossicità riproduttiva nel ratto, topo e coniglio non hanno fornito alcuna indicazione sull'effetto teratogeno.

Gli studi nei ratti e conigli non hanno mostrato tossicità riproduttiva di urapidil. Gli effetti indesiderati sono risultati in una riduzione del tasso di gravidanza nei ratti; in un ridotto aumento del peso corporeo e assunzione di cibo e acqua nei conigli; una riduzione della percentuale di feti vivi di coniglio; e una riduzione della percentuale di sopravvivenza dei feti perinatali e aumento del peso corporeo dei ratti neonati.

Lo studio di riproduzione ha stabilito che il ciclo mestruale dei ratti femmina si è prolungato, come è stato stabilito anche dallo studio sulla tossicità cronica. Questo effetto, come la diminuzione di peso dell'utero nel test cronico è considerato quale risultato dell'aumento del livello di prolattina, che si verifica nei roditori dopo trattamento con urapidil. La fertilità delle femmine non è compromessa.

Comunque, a causa delle considerevoli differenze tra specie, questi risultati non possono essere considerati applicabili agli umani. Negli studi clinici di lungo periodo non è stato possibile stabilire nessuna influenza sull'asse ipofisi gonadi nella donna.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico,
Sodio diidrogeno fosfato diidrato,
Acido cloridrico (37% p/p),
Disodio fosfato diidrato,
Acido cloridrico (3,7% p/p),
Idrossido di sodio (4% p/p),
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2-Incompatibilità

Questo medicinale non può essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

I seguenti principi attivi [o soluzione per la ricostituzione/diluizione] non devono essere somministrati in contemporanea:

soluzioni alcaline iniettabili e per infusione.
Questo può causare intorbidimento o flocculazione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo prima apertura/diluizione:

La stabilità fisica e chimica è stata dimostrata per 50 ore a 15-25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, tempi e condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta a condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro chiaro (tipo I, Ph. Eur.)

Confezione: 5 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per il trattamento iniziale sono disponibili fiale contenenti 25 mg e 50 mg di urapidil. Questi dosaggi possono essere usati anche per l'infusione endovenosa dopo diluizione.

La diluizione avviene in condizioni asettiche.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Solo soluzioni chiare e incolori devono essere utilizzate.

Preparazione della soluzione diluita

- Infusione endovenosa:

Aggiungere 250 mg di urapidil a 500 ml di uno dei solventi compatibili.

- Pompa a siringa:

Prelevare a mezzo di pompa a siringa 100 mg di urapidil e diluire ad un volume di 50 ml con uno dei solventi compatibili.

Solventi compatibili per la diluizione

- Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione
- Glucosio 50 mg/ml (5%)
- Glucosio 100 mg/ml (10%)

Solo monouso.

Qualsiasi residuo di soluzione non utilizzata e le "sacche/bustine" devono essere adeguatamente smaltite in accordo alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danimarca

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.040876029 - "50 mg Soluzione iniettabile" 5 Fiale in vetro da 10 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13.05.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06076