

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Urapidil Kalceks 25 mg oplossing voor injectie/infusie  
Urapidil Kalceks 50 mg oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5 mg urapidil.  
Elke ampul met 5 ml oplossing bevat 25 mg urapidil.  
Elke ampul met 10 ml oplossing bevat 50 mg urapidil.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol (E1520).  
1 ml oplossing bevat 100 mg propyleenglycol.  
5 ml oplossing bevat 500 mg propyleenglycol.  
10 ml oplossing bevat 1.000 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.  
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.  
pH tussen 5,6 en 6,6.  
Osmolaliteit circa 1700 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensieve noodgevallen (bijv. hypertensieve crises), ernstige tot extreem ernstige vormen van hypertensieve ziekte, therapieresistente hypertensie.  
Gecontroleerde bloeddrukdaling bij patiënten met hypertensie tijdens en/of na een operatie.

Urapidil Kalceks is geïndiceerd bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Hypertensief noodgeval, ernstige en extreem ernstige vormen van hypertensie en therapieresistente hypertensie

##### *1) Intraveneuze injectie*

Als injectie wordt 10-50 mg urapidil langzaam toegediend via de intraveneuze route, waarbij de bloeddruk voortdurend wordt bewaakt.

Een hypotensief effect kan binnen 5 minuten na de injectie worden verwacht. Afhankelijk van de respons van de bloeddruk, kan de injectie met urapidil worden herhaald.

##### *2) Continu intraveneus druppelinfuus of continu infuus via spuitpomp*

De oplossing voor een continu druppelinfuus, gebruikt voor het handhaven van het bloeddrukkniveau

dat met de injectie werd bereikt, wordt als volgt bereid: 250 mg urapidil wordt doorgaans toegevoegd aan 500 ml van een verenigbare oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6).

Bij gebruik van een spuitpomp voor het toedienen van de onderhoudsdosis, wordt 20 ml oplossing voor injectie/infusie (= 100 mg urapidil) opgetrokken in een spuitpomp en verdund tot een volume van 50 ml met een verenigbare oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6).

De maximale compatibele hoeveelheid is 4 mg urapidil per ml oplossing voor infusie.

#### *Snelheid van toediening*

De infusiesnelheid moet worden gebaseerd op de individuele respons van de bloeddruk.

Initiële snelheid (richtlijn): 2 mg/min.

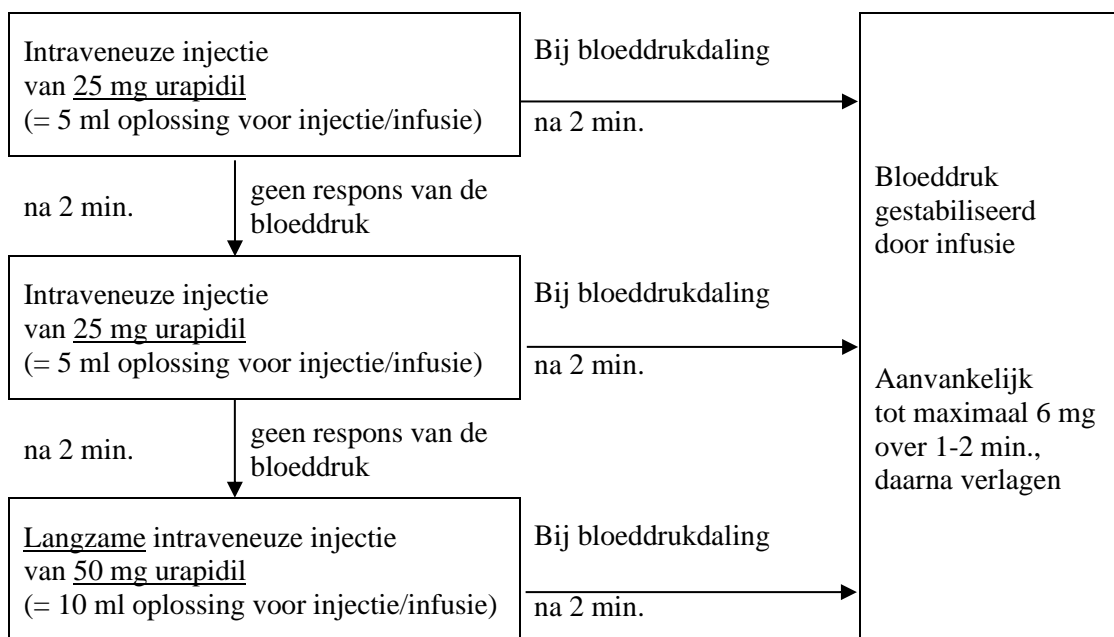
De mate waarin de bloeddruk daalt, wordt bepaald door de dosis die in de eerste 15 minuten via het infuus wordt toegediend. Vervolgens kan de bereikte bloeddruk worden gehandhaafd met significant lagere doses.

Onderhoudsdosis: gemiddeld 9 mg/u, op basis van 250 mg urapidil toegevoegd aan 500 ml oplossing voor infusie, overeenkomend met 1 mg = 44 druppels = 2,2 ml.

#### Gecontroleerde bloeddrukdaling bij hypertensie tijdens en/of na een operatie

Om het bloeddrukniveau dat met de injectie werd bereikt te handhaven, wordt een continu infuus via een spuitpomp of continu druppelinfaus gebruikt.

#### *Doseringschema*



#### Speciale patiëntengroepen

##### *Dosering bij leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan verlaging van de dosis urapidil nodig zijn.

##### *Dosering bij nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan verlaging van de dosis urapidil nodig zijn.

##### *Ouderen*

Bij ouderen moeten antihypertensiva met de nodige voorzichtigheid worden toegediend en in kleinere doses aan het begin van de behandeling, aangezien de gevoeligheid voor zulke medicatie bij deze patiënten vaak anders is.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van urapidil bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel wordt intraveneus als injectie of infusie toegediend aan patiënten die daarbij op hun rug liggen.

Zowel eenmalige als meermalige injecties zijn mogelijk, evenals langdurige infusies. Injecties kunnen worden gecombineerd met daaropvolgende langdurige infusies.

Overlappend met acute parenterale behandeling is een switch naar een onderhoudsbehandeling met oraal toegediende antihypertensiva mogelijk.

Om toxicologische effecten te voorkomen dient een behandelingsperiode van 7 dagen, die over het algemeen ook geldt voor parenterale antihypertensieve therapie, niet overschreden te worden.

Parenterale behandeling kan worden herhaald als er hypertensie optreedt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Urapidil Kalceks mag niet worden gebruikt in geval van:

- overgevoeligheid (allergie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten met aorta-istmusstenose en arterioveneuze shunt (uitzondering: hemodynamisch inactieve dialyse-shunt).
- Borstvoeding.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Waarschuwingen*

Als de bloeddruk te snel daalt, kan dit tot bradycardie of hartstilstand leiden.

Bij sommige patiënten die worden behandeld of eerder zijn behandeld met tamsulosine, werd tijdens cataractoperaties het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) waargenomen. Er zijn ook incidentele meldingen ontvangen met betrekking tot andere alfa<sub>1</sub>-blokkers en de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS kan leiden tot een groter risico op complicaties tijdens de cataract-operatie, moet de oogchirurg van te voren op de hoogte worden gesteld als de patiënt alfa<sub>1</sub>-blokkers gebruikt of heeft gebruikt.

#### *Voorzorgen*

In de volgende gevallen is speciale voorzichtigheid nodig met het gebruik van urapidil:

- hartfalen, veroorzaakt door een mechanische functionele obstructie, bijv. aorta- of mitralisklepstenose, longembolie of gestoorde hartfunctie als gevolg van een pericardiale aandoening;
- patiënten met leverinsufficiëntie;
- patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie;
- oudere patiënten;
- patiënten die gelijktijdig cimetidine krijgen (zie rubriek 4.5).

Als er voorafgaand al een ander antihypertensivum is toegediend, moet dat eerst voldoende tijd krijgen om zijn werking uit te oefenen. Dienovereenkomstig moet een lagere dosering van urapidil worden gekozen.

#### *Hulpstoffen*

Urapidil Kalceks bevat propyleenglycol (E1520)

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol (zie rubriek 2), wat hetzelfde effect kan hebben als alcoholconsumptie en de kans op bijwerkingen vergroot.

Bij zwangere vrouwen en patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie mag dit geneesmiddel uitsluitend worden toegediend op aanbeveling van een arts. Tijdens de toediening van dit geneesmiddel kan aanvullende monitoring worden uitgevoerd op instructies van een arts.

#### Urapidil Kalceks bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml oplossing, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het antihypertensieve effect van urapidil kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van alfa-receptorblokkers, vasodilatoren en andere antihypertensiva, en in situaties van volumedeficiëntie (diarree, braken) en door alcohol.

Gelijktijdig gebruik van cimetidine kan de serumwaarden van urapidil met 15% doen stijgen.

Aangezien er nog onvoldoende ervaring is met betrekking tot combinatiebehandeling met ACE-remmers, wordt een dergelijke behandeling momenteel niet aanbevolen.

Urapidil in hoge doses kan de werkingsduur van barbituraten verlengen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van urapidil bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Urapidil passeert de placenta.

Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met urapidil noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of urapidil bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar het effect op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is gebleken dat urapidil de vruchtbaarheid beïnvloedt (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Doordat de reacties per individu verschillen, kan urapidil, ook wanneer het volgens de instructies wordt gebruikt, invloed hebben op de rijvaardigheid, op het vermogen om machines te bedienen en op mogelijk gevaarlijke activiteiten. Dit is in het bijzonder van toepassing aan het begin van de behandeling, bij elke verhoging van de dosis of wijziging in medicatie en in combinatie met alcohol.

### **4.8 Bijwerkingen**

In de meeste gevallen zijn de volgende bijwerkingen toe te schrijven aan een te snelle daling van de bloeddruk. De klinische ervaring laat echter zien dat deze bijwerkingen binnen een paar minuten verdwijnen, ook tijdens langdurige infusies. Afhankelijk van de ernst van de bijwerkingen moet worden besloten of de behandeling moet worden gestaakt.

De volgende categorieën worden gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen aan te geven:

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

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

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Frequentie Systeem/ Orgaanklasse	vaak	soms	zelden	zeer zelden	niet bekend
Psychische stoornissen		slaapstoornissen		rusteloosheid	
Aandoeningen van het zenuwstelsel	duizeligheid, hoofdpijn				
Hartaandoeningen		palpaties, tachycardie, bradycardie, gevoel van druk of pijn op de borst (zoals bij angina pectoris), dyspneu			
Bloedvataandoeningen		posturale hypotensie (orthostatische ontregeling)			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			neusverstopping		
Aandoeningen van het maag-darmstelsel	misselijkheid	braken, diarree, droge mond			
Huid- en onderhuidaandoeningen		episode van hyperhidrose	overgevoeligheid zoals pruritus, roodheid van de huid, exantheem		angio-oedeem, urticaria
Aandoeningen van de nieren en urinewegen				grotere mictiedrang, verergerde urine-incontinentie	
Aandoeningen van de geslachtsorganen en borsten			priapisme		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen		vermoeidheid			
Onderzoeken		onregelmatige hartslag		gedaald aantal bloedplaatjes*	

\* In zeer zeldzame incidentele gevallen is er een daling van het aantal bloedplaatjes waargenomen in tijdsgebonden samenhang met orale toediening van urapidil. Er kon geen causaal verband met urapidil-behandeling worden aangetoond, bijv. door immunohematologische tests.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### *Symptomen van overdosering*

Circulator: duizeligheid, orthostatisch syndroom, collaps.

Centraal zenuwstelsel: vermoeidheid en verlaagde reactiesnelheid.

#### *Maatregelen bij overdosering*

Een te sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt plat te leggen met de benen omhoog en door vochttoediening. Als deze maatregelen onvoldoende blijken te zijn, kan een vasoconstrictief geneesmiddel langzaam, intraveneus worden geïnjecteerd met controle van de bloeddruk. In zeer zeldzame gevallen is toediening van catecholaminen nodig (bijv. adrenaline 0,5-1,0 mg verdund tot 10 ml met isotone natriumchloride-oplossing).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, antiadrenerge middelen, perifere werkend, alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: C02CA06

#### Werkingsmechanisme

Urapidil leidt tot een daling van de systolische en diastolische bloeddruk, doordat het de perifere weerstand vermindert.

De hartslag blijft meestal constant.

De cardiac output blijft gelijk; verminderde cardiac output als gevolg van verhoogde afterload kan toenemen.

Urapidil is een vasodilator met centrale en perifere werking.

Perifeer blokkeert urapidil voornamelijk postsynaptische alfa<sub>1</sub>-receptoren, waardoor het de vasoconstrictieve werking van catecholaminen remt.

Centraal moduleert urapidil de activiteit van circulatorie regulatiecentra, wat een reflextoename in sympathicotonus voorkomt of sympathicotonus vermindert. Urapidil reguleert de bloeddruk en sympathicotonus door de activiteit van α<sub>1</sub>-adrenoreceptoren te remmen en de serotonerge 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren te stimuleren.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na intraveneuze toediening van 25 mg urapidil wordt een bifasisch verloop (initiële verdelingsfase, terminale eliminatiefase) van de serumspiegel waargenomen.

De verdelingsfase heeft een halfwaardetijd van circa 35 min. Het verdelingsvolume is 0,8 (0,6-1,2) liter/kg.

Na een intraveneuze bolusinjectie bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd in het serum 2,7 (1,8-3,9) uur.

De binding van urapidil aan plasmaproteïnen (menselijk serum) bedraagt *in vitro* 80%. Deze relatief lage plasma-eiwitbinding van urapidil kan verklaren dat er tot op heden geen interacties bekend zijn

tussen urapidil en geneesmiddelen met een hoge plasma-eiwitbinding.

#### Distributie

Het verdelingsvolume is 0,77 liter/kg lichaamsgewicht. De stof dringt door in de bloed-hersenbarrière en passeert de placenta.

#### Biotransformatie

Urapidil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metaboliet is urapidil gehydroxyleerd op de fenylnucleus in de 4e positie, die geen noemenswaardige antihypertensieve werking heeft. De O-gedemethyleerde metaboliet van urapidil heeft grofweg dezelfde biologische activiteit als urapidil, maar wordt slechts in geringe mate geproduceerd.

#### Eliminatie

Bij mensen vindt de eliminatie van urapidil en de metabolieten voor 50-70% via de nieren plaats, waarvan circa 15% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden als farmacologisch actief urapidil; de rest wordt uitgescheiden als metabolieten met de feces, voornamelijk als niet-hypotensief parahydroxy-urapidil.

#### Speciale patiëntengroepen

Bij ouderen en bij patiënten met gevorderde lever- en/of nierinsufficiëntie, zijn het verdelingsvolume en de klaring van urapidil verminderd; de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit*

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij muizen, ratten en konijnen, zijn geen aan urapidil gerelateerde teratogene bevindingen vastgesteld.

In toxicologische onderzoeken naar chronische toxiciteit en onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en muizen, werden effecten op de mannelijke vruchtbaarheid en histopathologische bevindingen bij de vrouwelijke geslachtsorganen vastgesteld.

De langere of afwezige oestriscyclus die werd waargenomen bij vrouwelijke ratten en het lagere gewicht van de uterus worden toegeschreven aan het hogere prolactine-gehalte, geïnduceerd door behandeling met urapidil, en waren omkeerbaar na afloop van de behandeling. De vruchtbaarheid van de vrouwelijke dieren werd niet nadelig beïnvloed. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend, vanwege de verschillen tussen de soorten. Er werd geen effect op het hypofysaire-gonadale systeem waargenomen bij vrouwen in langdurige klinische onderzoeken.

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij konijnen werd een hogere foetale mortaliteit waargenomen samen met gelijktijdige maternale toxiciteit.

De F1-generatie in peri- en postnatale onderzoeken bij ratten vertoonde een toename van foetale mortaliteit als gevolg van urapidil en een verlaagd geboortegewicht. Bij de F2-generatie waren er geen bevindingen.

Er zijn geen toxicokinetische gegevens ( $C_{max}$ , AUC) ingediend. Veiligheidsintervals met betrekking tot klinische blootstelling kunnen daarom niet worden geschat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur, geconcentreerd

Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat

Dinatriumfosfaat dihydraat

Propyleenglycol (E1520)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Urapidil Kalceks mag niet gemengd worden met alkalische oplossingen voor injectie of infusie, wegens het risico op troebelingen of flocculatie door de zure eigenschappen van de oplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 50 uur bij 25 °C en 2-8 °C na verdunning in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride of 50 mg/ml (5 %) glucose, of 100 mg/ml (10 %) glucoseoplossing voor infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing direct gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml of 10 ml 'one point-cut'-ampullen van doorzichtig Type I-glas.

5 ampullen zijn verpakt in een liner. Liners zijn verpakt in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt. Eventuele ongebruikte inhoud weggooien.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Kan verdund worden met:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing voor infusie;
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing voor infusie;
- 100 mg/ml (10 %) glucoseoplossing voor infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E  
LV-1057, Rīga



Letland  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Urapidil Kalceks 25 mg oplossing voor injectie/infusie	RVG 126747
Urapidil Kalceks 50 mg oplossing voor injectie/infusie	RVG 127048

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3 en 7: 3 juni 2022