

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URAPIDIL STRAGEN 50 mg/10 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Urapidil 50,00 mg

Pour une ampoule de 10 ml.

Excipients à effet notable : chaque ampoule contient 1000 mg de propylèneglycol et 4.36 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.V.

Solution transparente, incolore avec un pH de 5,6 à 6,6. Exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de :

- HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive stade III),
- Encéphalopathie hypertensive,
- Dissection aortique,
- Décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire,
- En milieu d'anesthésie :
- Hypotension contrôlée,
- Hypertension en période péri-opératoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie et mode d'administration

Adulte

Recommandations posologiques pour le traitement de l'urgence hypertensive :

Initiation du traitement :

- Injection intraveineuse : un bolus de 25 mg (5 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si la réduction n'est pas suffisante, le traitement sera renouvelé (injection d'un bolus de 25 mg (5 ml) en 20 secondes). En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si la réduction reste insuffisante 5 minutes après, un bolus de 50 mg (10 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. Si la réduction de la pression artérielle après 5 min est suffisante, le traitement sera administré à la dose d'entretien.
- Seringue électrique : le débit d'administration sera de 120 mg/h (24 ml/h). Si la réduction de la pression artérielle est suffisante, passer à la dose d'entretien. Dans le traitement de l'urgence hypertensive, la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

Traitement d'entretien (lorsque la réponse tensionnelle a été suffisante), (quel que soit le mode d'administration initial : injection intraveineuse, seringue électrique) :

- Administration à la seringue électrique : le débit sera de 9 à 60 mg/h, soit 1,8 à 12 ml/h.

Recommandations posologiques pour le traitement en milieu d'anesthésie :

Initiation du traitement :

- Injection intraveineuse : un bolus de 25 mg (5 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si elle n'est pas suffisante après 5 minutes, renouveler le traitement (injection d'un bolus de 25 mg (5 ml) en 20 secondes). En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien ; si la réduction reste insuffisante 5 minutes après, un bolus de 50 mg (10 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. Si la réduction de la pression artérielle après 5 min est suffisante, le traitement sera administré à la dose d'entretien.
- Administration à la seringue électrique : le débit d'administration sera de 120 mg/h (24 ml/h). Si la réduction de la pression artérielle est suffisante, passer à la dose d'entretien.

Traitement d'entretien (lorsque la réponse tensionnelle a été suffisante) :

- Administration à la seringue électrique : le débit sera de 9 à 60 mg/h, soit 1,8 à 12 ml/h.

Population pédiatrique

- dose initiale : 2 mg/kg/h,
- dose d'entretien : 0,8 mg/kg/h.

Compte tenu de la durée des études toxicologiques disponibles, la durée d'utilisation d'urapidil IV est au maximum de 7 jours.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire la dose d'urapidil. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il peut être nécessaire de réduire la dose d'urapidil.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Sténose de l'isthme aortique ou shunt artério-veineux (exception faite des shunts artério-veineux des hémodialysés).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Hypertension au cours de la grossesse : en raison du risque de menace voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle devra être progressive et toujours contrôlée.
- La poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.

Précautions d'emploi

- En raison de l'effet additif des traitements antihypertenseurs, il est conseillé de les administrer en tenant compte de leur demi-vie pour éviter une diminution trop rapide de la pression artérielle pouvant provoquer une bradycardie ou un arrêt cardiaque.
- Les traitements antihypertenseurs doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé et débiter à des doses plus faibles du fait de la modification fréquente de la sensibilité des sujets âgés à ce type de traitements.
- En cas de déplétion volémique (diarrhée, vomissements), risque de majoration de l'effet antihypertenseur de l'urapidil.
- Chez l'insuffisant rénal, une surveillance des modifications hémodynamiques peut être nécessaire et la posologie d'urapidil peut être réduite.
- Compte tenu des études réalisées avec la forme orale, il est préférable de diminuer la posologie chez l'insuffisant hépatique sévère.
- L'urapidil peut être administré chez l'enfant.

- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du propylèneglycol :

- Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.
- Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.
- L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

+ Alpha-bloquants à visée urologique :

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Baclofène :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) :

Risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

Associations à prendre en compte :

+ Amifostine :

Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Neuroleptiques :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants :

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dérivés nitrés et apparentés :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et mineralocorticoïdes:

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Autres formes d'interactions :

Ne pas mélanger URAPIDIL STRAGEN 50 mg/10 ml, solution injectable avec les solutions alcalines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'urapidil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'urapidil n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception.

Compte-tenu de l'indication, l'utilisation d'URAPIDIL STRAGEN 50 mg/10 ml, solution injectable peut être envisagée au cours du 2nd et 3^{ième} trimestre de grossesse, si nécessaire.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par urapidil.

Fertilité

Les études chez l'animal ont mis en évidence une diminution de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. L'urapidil peut altérer la conduite des véhicules ou l'utilisation des machines notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement et en cas de prise d'alcool associée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont le plus souvent dus à une diminution rapide de la pression artérielle mais ils disparaissent habituellement en quelques minutes voire même au cours de l'injection.

En fonction de la gravité des effets indésirables, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

- Troubles généraux : asthénie, sueurs.
- Troubles du système nerveux central : céphalées, vertiges.
- Troubles psychiatriques : agitation.
- Troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, bradycardie, sensations d'oppression thoracique et de dyspnée.
- Troubles vasculaires : Peu fréquent : chute de la pression artérielle lors du changement brutal de posture, par exemple lors du passage brutal de la position couché à la position debout (hypotension orthostatique).
- Troubles digestifs : peu fréquents : nausées, vomissements.
- Modifications des paramètres biologiques : très rares : thrombopénies.
- Troubles de l'appareil génital : priapisme.
- Troubles de la fonction respiratoire, troubles thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.
- Troubles cutanés : très rares : hypersensibilité telle que prurit, érythème et éruption cutanée. Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes de surdosage :

Les manifestations cliniques sont de type circulatoire et neurologique :

- système circulatoire : vertiges, hypotension orthostatique, collapsus ;
- système nerveux central : fatigue, diminution de la vitesse de réaction.

Conduite à tenir : allonger le patient et instaurer un traitement classique de l'hypotension artérielle (remplissage vasculaire, catécholamines si nécessaire).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-HYPERTENSEUR, ADRENOLYTIQUE A ACTION PERIPHERIQUE / ALPHA-BLOQUANT, code ATC : C02CA06.

Vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques périphériques post-synaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs alpha-1 adrénergiques et une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} sérotoninergiques.

Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus, en position debout, au repos et à l'effort sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances totales périphériques (par exemple au niveau rénal où le débit augmente) sans modification du débit cardiaque.

Lorsqu'il y a augmentation des résistances pulmonaires, pour une même dose d'urapidil, la baisse de ces résistances est supérieure à celle des résistances totales périphériques.

Aucune potentialisation d'un bronchospasme n'a été constatée. Les sécrétions de rénine et d'aldostérone ne sont pas augmentées. Il n'a pas été observé d'effet de première dose, ni de tachyphylaxie, ni de phénomène de rebond.

Au cours des études, l'urapidil n'a pas modifié l'équilibre hydroélectrolytique, le métabolisme des lipides, la tolérance aux hydrates de carbone, les fonctions hépatiques et rénales et (ou) les constantes hématologiques.

Chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique (hypoxie et hypercapnie) et hypertension artérielle pulmonaire secondaire, plusieurs études ont montré que l'urapidil avait une action de vasodilatation sur la circulation pulmonaire ; il n'exerce aucun effet nocif sur la fonction ventilatoire, la bronchoréactivité et les échanges gazeux.

Des études effectuées en neurochirurgie ont mis en évidence l'absence d'élévation de la pression intracrânienne et le respect des paramètres hémodynamiques intracrâniens lors de l'administration de l'urapidil IV.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration IV, la concentration plasmatique décroît pendant 10 minutes puis reste en plateau pendant environ 1 heure. La demi-vie d'élimination sérique est de 2,7 heures en moyenne. L'urapidil est métabolisé essentiellement au niveau hépatique en trois métabolites, dont le principal chez l'homme est le dérivé parahydroxylé (M1), qui est inactif.

50 - 70 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines ainsi que 15 - 20 % du produit-mère inchangé.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

Insuffisance rénale : chez les patients atteints d'insuffisance rénale à un stade avancé, la clairance est réduite et la demi-vie plasmatique est plus longue.

Insuffisance hépatique : chez les patients atteints d'insuffisance hépatique à un stade avancé, la clairance est réduite et la demi-vie plasmatique est plus longue.

5.3. Données de sécurité préclinique

Un allongement du cycle œstral a été observé chez le rat et la souris mais la pertinence pour l'homme n'est pas connue. Bien qu'il n'y ait eu aucun impact sur la fertilité chez les souris, une diminution de la fertilité a été rapportée chez le rat. Les études de toxicité pour le développement embryo-fœtal mettaient en évidence un effet embryo-létal, mais pas d'effet tératogène chez la souris, le rat, et le lapin. Dans une étude de toxicité pour le développement pré- et post-natal, une diminution de la survie périnatale et du poids corporel étaient observés chez les petits rats de la génération F1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylèneglycol, phosphate monosodique dihydraté, acide chlorhydrique dilué, phosphate disodique dihydraté hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux qui sont mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à des solutions alcalines.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

Après dilution : la stabilité chimique et physique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 50 heures entre 15 et 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Après dilution : la stabilité chimique et physique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 50 heures entre 15 et 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en ampoule (verre) ; boîte de 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour le traitement initial, des ampoules contenant 25 mg et 50 mg d'urapidil sont disponibles. L'ampoule de 100 mg ne peut être utilisée que pour la stabilisation de la pression artérielle pour le traitement d'entretien.

La dilution doit avoir lieu dans des conditions d'asepsie.

La solution doit être inspectée visuellement pour exclure la présence de particules et de coloration avant administration. Seules les solutions transparentes et incolores doivent être utilisées.

Solvants compatibles pour la dilution :

- Solution de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9 %) pour perfusion
- Solution de glucose à 50 mg/ml (5 %)
- Solution de glucose à 100 mg/ml (10%)

À usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé de manière adéquate, conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

STRAGEN FRANCE

30 RUE EDOUARD NIEUPORT
69008 LYON

07853

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 301 329 6 8 : 5 ampoules en verre de 10 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 décembre 2018

Date de renouvellement : 5 avril 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

5 avril 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.