

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok
Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok
5 ml injekčního roztoku obsahuje 25 mg urapidilum
Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok
10 ml injekčního roztoku obsahuje 50 mg urapidilum
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
20 ml injekčního roztoku obsahuje 100 mg urapidilum

Pomocné látky se známým účinkem:

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok obsahuje 500 mg propylenglykolu v jedné ampuli.
Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok obsahuje 1000 mg propylenglykolu v jedné ampuli.
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 2000 mg propylenglykolu v jedné ampuli.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok
Injekční roztok. Po naředění může být použit jako infuzní roztok.
Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok
Injekční roztok. Po naředění může být použit jako infuzní roztok.
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
Koncentrát pro infuzní roztok
Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic. pH 5,6 – 6,6

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenzní krize (tj. kritický vzestup krevního tlaku), těžké a velmi těžké formy hypertenze, hypertenze rezistentní na běžnou terapii.
Kontrolované snižování krevního tlaku u hypertenzních pacientů při operaci nebo v pooperačním údobí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

-Hypertenzní krize, těžké, respektive velmi těžké formy hypertenze a hypertenze rezistentní na běžnou terapii:

1. intravenózní injekce

Injekčně se podává zvolna 10-50 mg urapidilu i.v. za stálé kontroly krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je možno očekávat během 5 minut po podání. Podání přípravku urapidil i.v. 25 nebo urapidil i.v. 50 lze podle výše krevního tlaku zopakovat.

2. Pomalá intravenózní infúze nebo kontinuální infúze pomocí perfúzorů.

Infúze se používá k udržení poklesu krevního tlaku dosaženého podáním injekce urapidilu, Pokyny k ředění přípravku před použitím viz 6.6.

Nejvyšší kompatibilní množství jsou 4 mg urapidilu na 1 ml infúzního roztoku.

Rychlost podávání

Rychlost podávání volíme podle individuální reakce krevního tlaku. Počáteční doporučená rychlost je 2 mg/min.

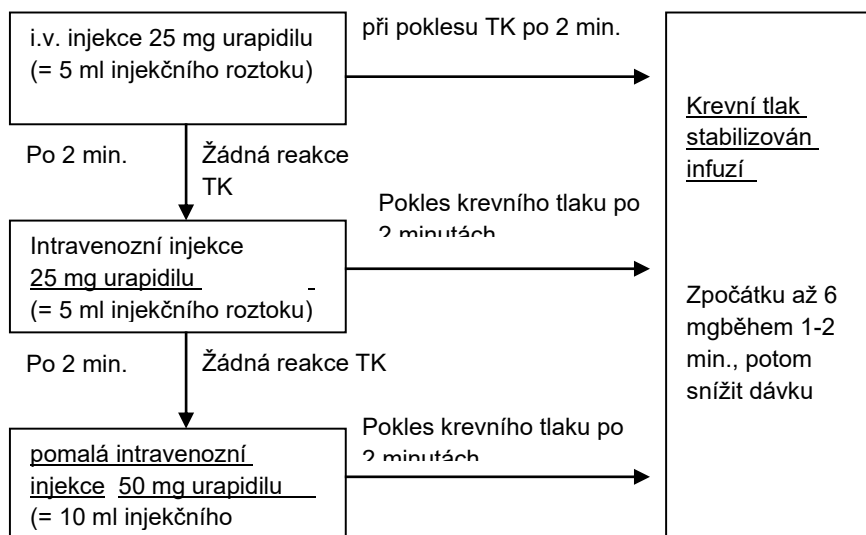
Udržovací dávka

Průměrně 9 mg/hod, vztaženo na 250 mg urapidilu v 500 ml infúzního roztoku odpovídá 1 mg = 44 kapek = 2,2 ml infúzního roztoku.

- *Kontrolované snižování krevního tlaku u hypertenzních pacientů při operaci nebo po ní*

Intravenózní infúze nebo perfúzor se používá k udržování krevního tlaku dosaženého injekcí

Dávkovací schéma:



Poznámka

Tachyben i.v. se podává ležícímu pacientovi intravenózně formou injekce nebo infúze. Přípravek se aplikuje formou jednorázové nebo opakované injekce nebo pomalé intravenózní infúze. Injekce lze kombinovat s následnou infúzí.

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba přistupovat k podávání antihypertenziv se zvýšenou opatrností a na počátku léčby je podávat v nižších dávkách, protože citlivost vůči těmto přípravkům bývá v těchto případech často změněná.

Pacienti s ledvinnými nebo jaterními funkčními poruchami

U pacientů s renálními a/nebo jaterními poruchami může být potřebné snížení dávky urapidilu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost intravenózního urapidilu u dětí ve věku mezi 0 a 18 lety nebyla stanovena. Proto nemůže být doporučeno podávání ani příslušné dávkování.

Délka léčby

Z toxikologického hlediska je délka léčby 7 dní považována za bezpečnou; obecně tato doba nemá být pro parenterální léčbu intravenózními antihypertenzivy překročena. Parenterální léčbu je při opětovném vzestupu tlaku možné zopakovat. Z parenterální akutní terapie je možné přejít na jiné perorálně podávané antihypertenzivum.

4.3 Kontraindikace

Tachyben i.v. se nesmí podávat při přecitlivělosti na urapidil nebo pomocné látky obsažené v přípravku. Tachyben i.v. se nesmí podávat u stenózy aortálního istmu a AV zkratu (vyjma dialyzačního zkratu, který je hemodynamicky neúčinný).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláště pečlivý dohled je nutný u pacientů:

- se srdečním selháním způsobeným funkčním poškozením mechanického původu, např. stenózou aortální či mitrální chlopně, pulmonální embolií, nebo poruchou srdeční akce z důvodu onemocnění perikardu
 - u pacientů s poruchami jaterních funkcí
 - u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin
 - u starších pacientů
 - u pacientů, kteří jsou současně léčeni cimetidinem (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Jestliže před přípravkem Tachyben i.v. bylo podáváno jiné antihypertenzivum, je třeba vyčkat dostatečně dlouho na nástup jeho účinku. Dávkování přípravku Tachyben i.v. je třeba odpovídajícím způsobem zredukovat.

Prudký pokles krevního tlaku by mohl vyvolat bradykardii nebo zástavu srdce.

Informace o pomocných látkách se známým účinkem:

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok obsahuje 500 mg propylenglykolu v jedné ampuli, který může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 5 let.

Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař.

Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok obsahuje 1000 mg propylenglykolu v jedné ampuli, který může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 5 let.

Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař.
Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 2000 mg propylenglykolu, který může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.
Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 5 let.
Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař.
Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní účinek urapidilu může být zesílen současným užíváním blokátorů alfa-adrenergických receptorů včetně těch, které se podávají v urologických indikacích, vasodilatancií a jiných antihypertenziv, a v případech způsobených hypovolemii (např. při průjmu, zvracení) a alkoholem.

Při současném podávání urapidilu a baclofenu je třeba opatrnosti, protože baclofen může zvýšit antihypertenzní účinky.

Cimetidin podávaný současně inhibuje metabolismus urapidilu. Při současném podávání cimetidinu je možné zvýšení sérového maxima urapidilu o 15%, a proto je nutno zvažovat snížení dávky urapidilu.

Pozornost je třeba věnovat současnému podávání:

- imipraminu (má antihypertenzivní účinek a je riziko ortostatické hypotenze)
- neuroleptik (mají antihypertenzivní účinek a je riziko ortostatické hypotenze)
- kortikoidů (mohou způsobit snížení antihypertenzivní účinnosti retencí sodíku)

Jelikož dosud neexistují dostatečné údaje o kombinované léčbě s ACE inhibitory, tato léčba se v současné době nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku

Podávání přípravku Tachyben i.v. se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Užívání přípravku Tachyben i.v. během těhotenství se nedoporučuje. Doposud nejsou k dispozici nebo jsou omezené zkušenosti týkající se podávání u těhotných žen. Studie na zvířecích modelech prokázaly reprodukční toxicitu bez teratogenního potenciálu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidské populace není známo, protože přenos výsledků studií na lidskou populaci je limitován.

Tachyben i.v. lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu urapidilem.

Kojení

Není známo, zda se urapidil/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Tachyben i.v. se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu urapidilu na fertilitu u mužů a u žen. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky urapidilu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Odpověď na léčbu je individuální. Týká se to hlavně období začátku léčby, změny dávkování, a v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků je způsobena náhlým poklesem krevního tlaku, ale dle zkušeností vymizí během několika minut i během dlouhodobé infúze; ukončení léčby musí být uváženo v závislosti na závažnosti nežádoucích účinků.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka používá MedDRA třídy orgánových systémů.

Četnost výskytu je vyjádřena podle konvence MedDRA:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$), včetně jednotlivých hlášení

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Frekvence	velmi časté ($\geq 1/10$)	časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	velmi vzácné ($< 1/10000$)	není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Třídy Orgánových systémů						
Srdeční poruchy			palpitace, tachykardie, bradykardie, pocit tlaku na hrudi nebo bolesti na hrudi (podobné angině pectoris), respirační tíseň,			
Cévní poruchy			pokles krevního tlaku vyvolaný změnou polohy těla (ortostatická			

			hypotenze)			
Gastrointestinální poruchy		nausea	zvracení.			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			únava			
Vyšetření			nepřavidelný srdeční rytmus		trombocytopenie*	
Poruchy nervového systému		závratě, bolesti hlavy.				
Psychiatrické poruchy					neklid	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				priapismus		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				nasální kongesce		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			profuzní pocení	alergické reakce jako svědění, vyrážky, exanthém		Angioedém, kopřivka

* Ve velmi vzácných případech byl současně s podáváním uradipilu pozorován pokles počtu trombocytů. Nebyl nalezen žádný kauzální vztah k podávání uradipilu – např. Imunologickými krevními testy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování

Příznaky předávkování jsou závratě, posturální snížení krevního tlaku a kolaps únava a snížení reakční rychlosti.

Léčba v případě předávkování

Nadměrný pokles krevního tlaku může být zmírněn zvednutím nohou a doplňováním objemu. Pokud jsou tyto prostředky nedostatečné, mohou být podány pomalou i.v. injekcí vazokonstrikční látky při monitorování krevního tlaku. Ve velmi vzácných případech je nutná

intravenózní injekce katecholaminů (např. adrenalin, 0,5-1,0 mg naředěný 10 ml fyziologického roztoku).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIADRENERGNI LÁTKY S PERIFERNÍM ÚČINKEM, ALFA-ADRENERGNI receptoroví antagonisté.

ATC kód: C02C A06

Urapidil vyvolává vyvážený pokles systolického a diastolického krevního tlaku na základě snížení periferního odporu.

Srdeční frekvence zůstává konstantní.

Srdeční výdej se nemění. Následkem vyššího afterload se může snížený srdeční výdej zvýšit.

Mechanismus účinku

Urapidil má centrální i periferní účinek.

- Na periférii: Urapidil blokuje převážně postsynaptické alfa-receptory a inhibuje tak vazokonstrikční působení katecholaminů.
- Centrálně: Urapidil má také centrální účinky. Moduluje aktivitu oběhových regulačních center; na základě toho je blokován reflexní vzestup tonu sympatiku nebo dochází k jeho celkovému snižování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání 25 mg urapidilu je pozorován dvojfázový průběh (iniciální distribuční fáze, terminální eliminační fáze) koncentrace v séru.

Distribuce

Distribuční fáze má poločas asi 35 minut. Distribuční objem je 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg).

Biotransformace

Urapidil je metabolizován především v játrech. Hlavním metabolitem je urapidil hydroxylovaný na 4. pozici fenylového jádra, který nemá významnou antihypertenzní účinnost. O-demetylovaný metabolit urapidilu má stejnou biologickou aktivitu jako urapidil, ale vyskytuje se jen ve velmi malých množstvích.

Eliminace

Eliminace urapidilu a jeho metabolitů u lidí je až z 50-70% renální cestou, z čehož asi 15% podané dávky činí farmakologicky aktivní urapidil, zbytek se vylučuje stolicí převážně jako para-hydroxylovaný metabolit urapidilu, který nemá antihypertenzní účinky. Sérový poločas po intravenózní bolusové injekci je 2,7 h (1,8-3,9 hod). Vazba urapidilu (v lidském séru) na proteiny krevní plazmy je asi 80%. Tato relativně nízká vazba na proteiny by mohla objasňovat, proč dosud nebyly zaznamenány interakce urapidilu s léky, které mají vysokou vazbu na proteiny krevní plazmy.

Další zvláštní populace

U starších pacientů a pacientů s pokročilým selháním jater a/nebo ledvin se snižuje distribuční objem a clearance a plazmatický poločas je delší.

Látka prostupuje hemato-encefalickou bariérou a prochází placentou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity urapidil hydrochloridu byly provedeny na myších a potkanech. Hodnoty LD₅₀ (vztažené k urapidil bázi) byly mezi 508 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti po perorálním podání a mezi 140 a 260 mg/kg tělesné hmotnosti po intravenózním podání. Hlavními toxickými symptomy byly: sedace, ptóza, snížení motility, ztráta obranných reflexů, hypothermie, dyspnoe, cyanóza, tremor a křeče vedoucí ke smrti.

Chronická toxicita/Subchronická toxicita

Chronická toxicita byla studována na potkanech po perorálním podání s krmivem po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 250 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Byly pozorovány následující účinky: sedace, ptóza, snížení váhového přírůstku, prodloužení cyklů mezi říjemi a snížení hmotnosti dělohy.

Chronická toxicita byla studována u psů po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 64 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávky 30 mg/kg tělesné hmotnosti/den a vyšší způsobily sedaci, nadměrné slinění a tremor. U psů nebyly pozorovány žádné klinické či histopatologické změny.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

Urapidil neprokázal žádné mutagenní vlastnosti ve studiích na bakteriích (Amesův test, host-mediated assay), s lidskými lymfocyty a v kostní dřeni při metafázovém testu na myších. Test na opravy DNA na potkaních hepatocytech byl negativní.

Studie karcinogenity u myší a potkanů trávající 18 a 24 měsíců nepřinesly žádné informace o tumorigenním potenciálu s významem pro člověka. Speciální studie na myších a potkanech ukázaly, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktinu a u hlodavců zvýšený prolaktin stimuluje růst prsní tkáně. Na základě dostupných informací se výskyt tohoto účinku u člověka po podání terapeutických dávek neočekává a v klinických studiích nebyl pozorován.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity na potkanech, myších a králících nepřinesly žádné důkazy o teratogenním účinku.

Studie na laboratorních potkanech a králících prokázaly reprodukční toxicitu urapidilu. Nežádoucí účinky spočívaly ve snížené frekvenci zabřeznutí u potkanů, sníženém přírůstku tělesné hmotnosti a příjmu potravy a tekutin u březích samiček, sníženém přežívání potkaních plodů a sníženém přežívání novorozených laboratorních potkanů a jejich sníženém váhovém přírůstku.

Prodloužení cyklu říje u samic potkanů bylo pozorováno v reprodukčních studiích i ve studiích chronické toxicity. Tento účinek, spolu se snížením hmotnosti dělohy pozorovaným v chronických studiích, je považován za důsledek zvýšení prolaktinu, ke kterému dochází u hlodavců po léčbě urapidilem. Plodnost samic potkanů nebyla poškozena.

Vzhledem k podstatným rozdílům mezi zvířecími druhy však neexistují důkazy, že by tato zjištění měla význam pro člověka. V dlouhodobých klinických studiích nebyl zaznamenán žádný vliv na ženský hypofyzárně-gonádový systém.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Kyselina chlorovodíková 37%
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Kyselina chlorovodíková 3,7%
Hydroxid sodný 4%
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. S tímto přípravkem nesmí být současně podávány následující substance (nebo roztoky pro přípravu infuze):
alkalické injekční a infuzní roztoky – vzhledem ke kyselé povaze injekčního roztoku by mohlo dojít ke vzniku zákalu nebo k vyvločkování

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po 50 hodinách při 15-25°C.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Podmínky uchovávání naředěného přípravku viz 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla (typ I Ph. Eur.).

Velikost balení: 5 amp.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampule 100 mg mohou být použity pouze pro stabilizaci krevního tlaku infuzí.

Pro zahajovací léčbu jsou k dispozici ampule o obsahu 25 mg a 50 mg urapidilu. Toto dávkování může být také použito po naředění pro intravenózní infuzi.

Ředění musí být provedeno za aseptických podmínek.

Před aplikací musí být zkontrolována vizuálně barva roztoku a nepřítomnost částic. Smí být použit pouze čirý a bezbarvý roztok.

Příprava naředěného roztoku

Intravenózní infuze

K 500 ml jednoho z kompatibilních roztoků přidejte 250 mg urapidilu (2 ampule 100 mg urapidilu a 1 ampuli 50 mg urapidilu).

Perfúzor

100 mg urapidilu je nataženo do perfúzoru a rozpuštěno v 50 ml jednoho z kompatibilních roztoků.

Kompatibilní roztoky pro ředění:

- chlorid sodný 9 mg/ml (0.9%) infuzní roztok
- Glukóza 50 mg/ml (5%) infuzní roztok
- Glukóza 100 mg/ml (10%) infuzní roztok

Pro jednorázové použití.

Nepoužitý roztok a infuzní sety musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3, A-4866 Unterach
Rakousko
Telefon: +43 7665 2055 0
Telefax: +43 7665 2055 910

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tachyben i.v. 25 mg injekční roztok: 58/242/12-C
Tachyben i.v. 50 mg injekční roztok: 58/243/12-C
Tachyben i.v. 100 mg koncentrát pro infuzní roztok: 58/244/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 4. 2012
Datum prodloužení registrace: 29. 11. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 4. 2021