

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tachyben 25 mg injekčný roztok
Tachyben 50 mg injekčný roztok
Tachyben 100 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 5 mg urapidilu.

5 ml ampulka obsahuje 25 mg urapidilu.
10 ml ampulka obsahuje 50 mg urapidilu.
20 ml ampulka obsahuje 100 mg urapidilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tachyben 25 mg injekčný roztok obsahuje 500 mg propylénglykolu v ampulke.
Tachyben 50 mg injekčný roztok obsahuje 1000 mg propylénglykolu v ampulke.
Tachyben 100 mg infúzny koncentrát obsahuje 2000 mg propylénglykolu v ampulke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

25 mg a 50 mg: Injekčný roztok, ktorý možno tiež zriediť na infúzne účely.
100 mg: Infúzny koncentrát.

Číry bezfarebný roztok s pH od 5,6 do 6,6.
Bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzné krízy (t.j. kritické nárasty krvného tlaku), ťažké alebo veľmi ťažké formy hypertenzných ochorení, hypertenzia rezistentná na liečbu.

Kontrolované znižovanie krvného tlaku u hypertonikov počas operácie a/alebo po operácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na hypertenznú krízu, ťažkú alebo veľmi ťažkú formu hypertenzie a liečbu rezistentnej hypertenzie

Intravenózna injekcia

10-50 mg urapidilu sa podá pomaly intravenóznou injekciou za stáleho monitorovania krvného tlaku. Pokles krvného tlaku možno očakávať do 5 minút po podaní injekcie. V závislosti od reakcie krvného tlaku možno injekciu 10-50 ml urapidilu zopakovať.

Intravenózna infúzia alebo infúzna pumpa sa používajú na udržanie hladiny krvného tlaku dosiahnutej injekciou.

Pokyny na zriedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Maximálne kompatibilné množstvo sú 4 mg urapidilu na 1 ml infúzneho roztoku.

Rýchlosť podávania: Rýchlosť podávania sa zvolí podľa individuálnej reakcie krvného tlaku.

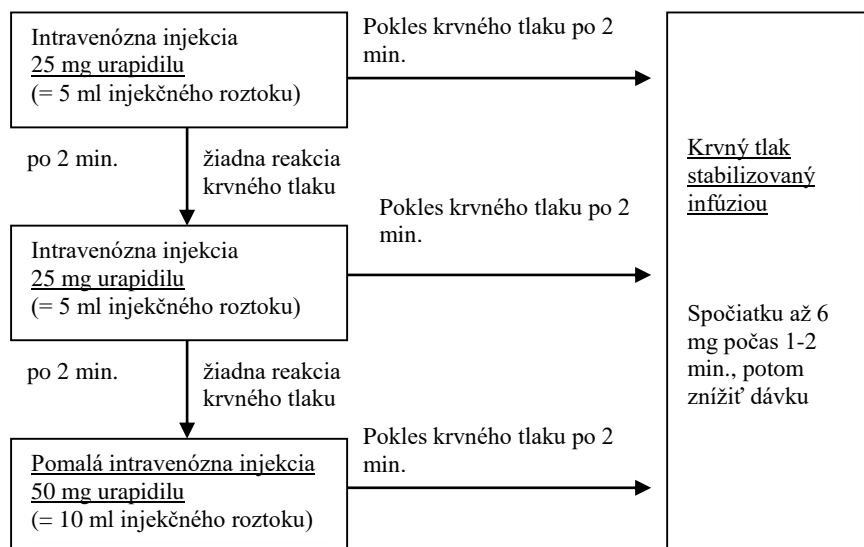
Začiatočná odporúčaná maximálna rýchlosť: 2 mg/min.

Udržiavacia dávka: Priemerne 9 mg/h, vztahuje sa na 250 mg urapidilu v 500 ml infúzneho roztoku, čo zodpovedá 1 mg = 44 kvapiek = 2,2 ml.

Kontrolované znižovanie krvného tlaku, keď krvný tlak stúpne počas operácie a/alebo po operácii

Intravenózna infúzia alebo infúzna pumpa sa používajú na udržiavanie krvného tlaku dosiahnutého injekciou.

Dávkovacia schéma



Poznámka

Tachyben sa podáva ležiacemu pacientovi intravenózne formou injekcie alebo infúzie. Dávka sa podáva formou jednorazovej alebo opakovanej injekcie alebo pomalej intravenózne infúzie. Injekcie možno kombinovať s následnou pomalou infúziou.

Starší ľudia:

U starších pacientov treba pristupovať k podávaniu antihypertenzív so zvýšenou opatrnosťou a na začiatku liečby podávať v nižších dávkach, pretože u týchto pacientov býva často zmenená citlivosť na tieto druhy liekov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene môže byť potrebné zníženie dávky urapidilu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť intravenózneho urapidilu u detí vo veku 0-18 rokov nebola stanovená. Preto nemožno odporučiť žiadne dávkovanie.

Dĺžka liečby

Z toxikologického hľadiska je dĺžka liečby 7 dní považovaná za bezpečnú, toto obdobie pre

parenterálnu liečbu intravenóznymi antihypertenzívami spravidla nemá byť prekročené. Parenterálnu liečbu pri opätovnom náraste krvného tlaku je možné zopakovať.
Z parenterálnej akútnej liečby možno prejsť na kontinuálnu liečbu iným perorálne podávaným antihypertenzívom.

4.3 Kontraindikácie

Tachyben sa nesmie používať pri precitlivenosti (alergii) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Tachyben sa nesmie podávať v prípadoch stenózy aortálneho istmu a artériovenózneho skratu (s výnimkou dialyzačného skratu, ktorý je hemodynamicky neúčinný).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrenia pri používaní

- Pri srdcovej insuficiencii, ktorá je spôsobená funkčnou poruchou mechanického pôvodu (napr. stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne), pľúcnou embóliou alebo poruchou srdcovej činnosti v dôsledku ochorenia perikardu;
- U pacientov s poruchou funkcie pečene;
- U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek;
- U starších pacientov;
- U pacientov súbežne liečených cimetidínom (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Ak urapidil nie je podávaný ako antihypertenzívum prvej voľby, musí sa vyčkat' dostatočne dlhý čas, kým sa spozoruje odznenie účinku predtým podávaného antihypertenzíva (antihypertenzív). Zvolená dávka urapidilu sa má príslušne zredukovať.

Príveľmi prudký pokles krvného tlaku môže viesť k bradykardii alebo zastaveniu srdca.

Informácie ohľadom pomocných látok so známym účinkom:

Tachyben 25 mg injekčný roztok obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tachyben 25 mg injekčný roztok obsahuje 500 mg propylénglykolu v ampulke, čo môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 5 rokov.

Používajte tento liek, len ak vám to odporučil lekár.

Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým užívate tento liek.

Tachyben 50 mg injekčný roztok obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tachyben 50 mg injekčný roztok obsahuje 1 000 mg propylénglykolu v ampulke, čo môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 5 rokov.

Používajte tento liek, len ak vám to odporučil lekár.

Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým užívate tento liek.

Tachyben 100 mg infúzny koncentrát obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tachyben 25 mg injekčný roztok obsahuje 2 000 mg propylénglykolu v ampulke, čo môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 5 rokov.

Používajte tento liek, len ak vám to odporučil lekár.

Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým užívate tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným podávaním blokátorov alfa-adrenergických receptorov, vrátane tých, ktoré sa podávajú pri urologických indikáciách, vazodilatancií

a iných antihypertenzív a stavmi spôsobenými hypovolémiou (hnačka, vracanie) a alkoholom.

Kombináciu urapidilu s baklofénom treba starostlivo zvážiť, keďže baklofén môže zosilniť antihypertenzný účinok.

Súbežne podávaný cimetidín inhibuje metabolizmus urapidilu. Sérové hladiny urapidilu sa môžu zvýšiť o 15 %, preto treba zvážiť zníženie dávky urapidilu.

Pozornosť treba venovať nasledovnému súbežnému podávaniu:

- imipramín (antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie);
- neuroleptiká (antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie) a
- kortikosteroidy (zníženie antihypertenzného účinku retenciou sodíka).

Kombinovaná liečba s ACE-inhibítormi sa v súčasnosti neodporúča, pretože doteraz nie sú dostupné dostatočné skúsenosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Tachyben sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Gravidita

Tachyben sa neodporúča počas gravidity. Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití urapidilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu bez teratogenity (pozri časť 5.3). Vzhľadom na obmedzené informácie zo štúdií nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Tachyben sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu urapidilom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa urapidil/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Tachyben nemá byť používaný počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne informácie u ľudí o účinkoch urapidilu na mužskú a ženskú fertilitu. U zvierat boli zaznamenané nežiaduce účinky urapidilu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Reakcia na liečbu sa medzi jednotlivými pacientmi líši. To platí najmä na začiatku liečby, pri zmene liečby a v prípade súčasného požívania alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Väčšina prípadov nasledovných nežiaducich účinkov býva spôsobená privedením rýchlým poklesom krvného tlaku; avšak skúsenosti ukazujú, že vymiznú v priebehu niekoľkých minút, dokonca aj počas pomalej infúzie, takže o prerušení liečby sa musí rozhodnúť v závislosti od stupňa závažnosti nežiaduceho účinku.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka je podľa tried orgánových systémov MedDRA.

Frekvencie sa hodnotili podľa nasledovných konvencií:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$ Menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ Zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ Veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < $1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < $1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie; tachykardia; bradykardia; pocit tlaku na hrudi alebo pocit bolesti na hrudi (podobné angíne pektoris); respiračná tieseň			
Poruchy ciev			Pokles krvného tlaku navodený posturálnou zmenou (ortostatická dysregulácia)			
Poruchy gastrointestinál- neho traktu		Nauzea	Vracanie			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Vyčerpanosť			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Nepravidelný tep srdca		Trombocytopé- nia*	
Poruchy nervového systému		Závrat. bolesti hlavy				
Psychické poruchy					Nepokoj	
Poruchy reprodukčného systému a				Priapizmus		

prsníkov						
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Nazálna kongescia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Potenie	Symptómy alergických kožných reakcií (svrbenie, vyrážky exantém)		Angioedém, urtikária

* Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže byť pri podávaní urapidilu súbežne pozorovaná redukcia počtu trombocytov. Nepreukázala sa príčinná súvislosť s liečbou urapidilom – napríklad imunohematologickými testami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky predávkovania sú závrat, ortostatická hypotenzia a kolaps, ako aj vyčerpanosť a znížená reakčná schopnosť.

Liečba predávkovania

Nadmerný pokles krvného tlaku možno upraviť zdvihnutím dolných končatín a doplnením objemu telesných tekutín. V prípade, že uvedené opatrenia nie sú postačujúce, treba pomaly podať intravenózne lieky s vazokonstrikčným účinkom za stáleho monitorovania krvného tlaku.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch je potrebné podanie katecholamínov (napr. adrenalin 0,5-1,0 mg zriedený v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiadrenergické liečivá s periférnym účinkom, antagonisty alfaadrenoreceptorov.

ATC kód: C02CA06.

Urapidil vedie k zníženiu systolického a diastolického krvného tlaku znížením periférnej rezistencie. Tepová frekvencia zostáva zväčša konštantná.

Srdcový výdaj zostáva nezmenený; srdcový výdaj, ktorý je znížený v dôsledku afterloadu, sa môže zvýšiť.

Mechanizmus účinku

Urapidil má centrálny i periférny účinok.

- Na periférii: Urapidil blokuje prevažne postsynaptické alfa₁-receptory a následne inhibuje vazokonstrikčný účinok katecholamínov.
- Centrálny: Urapidil má tiež centrálny účinok. Moduluje aktivitu regulačných centier cirkulácie, zabraňuje tak reflexnému zvýšeniu tonusu sympatiku, alebo tonus sympatiku znižuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní 25 mg urapidilu je pozorovaný dvojfázový priebeh (inicializačná distribučná fáza, terminálna eliminačná fáza) koncentrácie v sére. Polčas distribučnej fázy je približne 35 minút.

Distribúcia

Distribučný objem je 0,8 l/kg (0,6 až 1,2 l/kg).

Biotransformácia

Urapidil sa metabolizuje prevažne v pečeni. Hlavným metabolitom je urapidil hydroxylovaný na 4. pozícii fenylového jadra, ktorý nemá výraznú antihypertenznú aktivitu. Metabolit O-demetylurapidil má zhruba rovnakú biologickú aktivitu ako urapidil, ale vyskytuje sa len vo veľmi malých množstvách.

Eliminácia

Eliminácia urapidilu a jeho metabolitov u ľudí sa až na 50-70 % uskutočňuje obličkami, z toho asi 15 % podanej dávky je farmakologicky aktívny urapidil. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme metabolitov, prevažne ako parahydroxylovaný metabolit urapidilu, ktorý nemá antihypertenzné účinky. Sérový polčas eliminácie po intravenózne bolusovej injekcii je 2,7 h (1,8 – 3,9 h). Väzba urapidilu na plazmatické bielkoviny (v ľudskom sére) *in vitro* je 80 %. Toto relatívne nízke množstvo urapidilu v plazmatických bielkovinách by mohlo vysvetľovať, prečo doteraz nie sú známe interakcie medzi urapidilom a liekmi so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny.

Ostatné osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov a u pacientov s pokročilou nedostatočnosťou pečene a /alebo obličiek sa distribučný objem a klírens znižujú a eliminačný polčas je dlhší.

Urapidil prechádza hematoencefalickou bariérou a preniká cez placentu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity urapidiliumchloridu sa vykonali na myšiach a potkanoch. Hodnoty LD₅₀ (referenčné k báze urapidilu) sa pohybovali medzi 520 a 750 mg/kg telesnej hmotnosti po perorálnom podaní a medzi 140 – 260 mg/kg telesnej hmotnosti po intravenóznom podaní.

Toxicita sa pozorovala najmä ako sedácia, ptóza, zníženie motility, strata ochranných reflexov, hypotermia, dyspnoe, cyanóza, tras a kŕče s následnou smrťou.

Chronická toxicita /subchronická toxicita

Chronická toxicita bola študovaná na potkanoch po perorálnom podaní v krmive počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 250 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Boli pozorované sedácia, ptóza, zníženie telesnej hmotnosti, predĺženie cyklu medzi rujami a znížená hmotnosť maternice.

Chronická toxicita bola študovaná na psoch počas 6 a 12 mesiacov v dávkach až do 64 mg/kg telesnej hmotnosti /deň. Dávky od 30 mg/kg telesnej hmotnosti/deň spôsobili útlm, hypersaliváciu a tras. U psov neboli pozorované žiadne klinické ani histopatologické zmeny.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

V štúdiách na baktériách (Amesov test, host-mediated assay) s ľudskými lymfocytmi a v kostnej dreni pri metafázovom teste na myšiach urapidil nepreukázal žiadne mutagénne vlastnosti. Test na opravy v DNA na potkaních hepatocytoch bol negatívny.

Počas viac ako 18 a 24 mesiacov trvajúcej štúdie karcinogenity u myší a potkanov neboli získané žiadne indikácie o karcinogénnom potenciáli s významom pre človeka. Špeciálne štúdie na potkanoch a myšiach preukázali, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktínu. U hlodavcov zvýšená hladina prolaktínu stimuluje rast prsného tkaniva. Z hľadiska známeho mechanizmu účinku sa tento efekt neočakáva u ľudí po podaní terapeutických dávok a nebol pozorovaný ani v klinických skúšaníach.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, myšiach a králikoch neodhalili žiadny dôkaz o teratogénnom pôsobení.

Štúdie na laboratórnych potkanoch a králikoch preukázali reprodukčnú toxicitu urapidilu. Nežiaduce účinky spočívali v zníženej miere gravidity u potkanov, zníženom prírastku telesnej hmotnosti a príjmu potravy a tekutín u breživých samíc králikov, zníženom prežívaní králičích plodov, zníženom perinatálnom prežívaní a zníženom prírastku telesnej hmotnosti novorodených potkanov.

Prdlženie ruje u samíc potkanov bolo pozorované v reprodukčných štúdiách a tiež v štúdiách chronickej toxicity. Tento účinok, spolu so znížením hmotnosti maternice pozorovaný v chronických štúdiách, môže byť spôsobený zvýšením hladiny prolaktínu u hlodavcov po liečbe urapidilom. Plodnosť samíc potkanov nebola poškodená.

Vzhľadom na veľké medzidruhové rozdiely nie je k dispozícii žiadny dôkaz, že by tieto zistenia mali význam pre človeka. V dlhodobých klinických štúdiách neboli pozorované žiadne účinky na hypofýzou riadený gonádotropný systém u žien.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol,
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
kyselina chlorovodíková (37% m/m),
hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát,
kyselina chlorovodíková (3,7% m/m),
hydroxid sodný (4% m/m),
voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Súčasne nesmú byť podávané nasledovné látky (alebo roztoky na rekonštitúciu/zriedenie): alkalické injekčné a infúzne roztoky. Môže to spôsobiť vznik zákalu alebo vločkovanie.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení/zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita po prvom otvorení bola dokázaná počas 50 hodín pri 15-25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak nie je liek použitý okamžite, za čas a podmienky skladovania po prvom otvorení pred jeho použitím zodpovedá používateľ, a tie nemajú normálne prekročiť 24 hodín pri 2-8 °C, pokiaľ otvorenie a zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho skla (typ I Ph. Eur.)

Veľkosť balenia: 5 ampuliek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Ampulka s obsahom 100 mg urapidilu môže byť použitá iba na stabilizáciu krvného tlaku infúziou. Na začiatočnú liečbu sú dostupné ampulky obsahujúce 25 mg a 50 mg urapidilu. Dávkovanie s týmito silami možno po zriedení použiť aj na intravenóznou infúziu.

Riedenie sa musí uskutočniť za aseptických podmienok.

Pred podaním sa vizuálne musí skontrolovať sfarbenie roztoku a prítomnosť častíc. Majú sa použiť iba číre a bezfarebné roztoky.

Príprava zriedeného roztoku:

- Intravenózna infúzia:

Pridajte 250 mg urapidilu (2 ampulky po 100 mg urapidilu + 1 ampulka s 50 mg urapidilu) do 500 ml niektorého z kompatibilných rozpúšťadiel.

- Infúzna pumpa:

100 mg urapidilu sa natiadne do infúznej pumpy a zriedi sa na objem 50 ml s niektorým z kompatibilných rozpúšťadiel.

Kompatibilné rozpúšťadlá na riedenie:

- Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) infúzny roztok

- Glukóza 50 mg/ml (5%)

- Glukóza 100 mg/ml (10%)

Len na jednorazové použitie.

Nepoužitý roztok a "vaky/vrecká" musia byť náležite zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tachyben 25 mg injekčný roztok: 58/0258/15-S

Tachyben 50 mg injekčný roztok: 58/0259/15-S

Tachyben 100 mg infúzny koncentrát: 58/0260/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE /PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júla 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021