

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tachyben, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 5 mg urapidylu.

Ampułka 20 ml zawiera 100 mg urapidylu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

100 mg: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH od 5,6 do 6,6.

Bez widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przełom nadciśnieniowy), ciężkie i bardzo ciężkie postaci nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie odporne na leczenie farmakologiczne.

Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego w przypadku zwiększenia ciśnienia w trakcie i (lub) po zabiegu operacyjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego, np. przełom nadciśnieniowy, ciężkie i bardzo ciężkie postaci nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie odporne na leczenie farmakologiczne.

Wstrzyknięcie dożylnie

10-50 mg urapidylu należy powoli podawać dożylnie, monitorując jednocześnie ciśnienie krwi.

Obniżenie ciśnienia występuje zwykle w ciągu 5 minut po wstrzyknięciu. W zależności od reakcji ciśnienia krwi można powtórzyć podanie 10-50 mg urapidylu.

Infuzja dożylna lub wlew z użyciem pompy infuzyjnej są wykorzystywane w celu utrzymania ciśnienia uzyskanego po pojedynczym wstrzyknięciu produktu.

Instrukcja rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Maksymalna ilość urapidylu wynosi 4 mg na ml roztworu do infuzji.

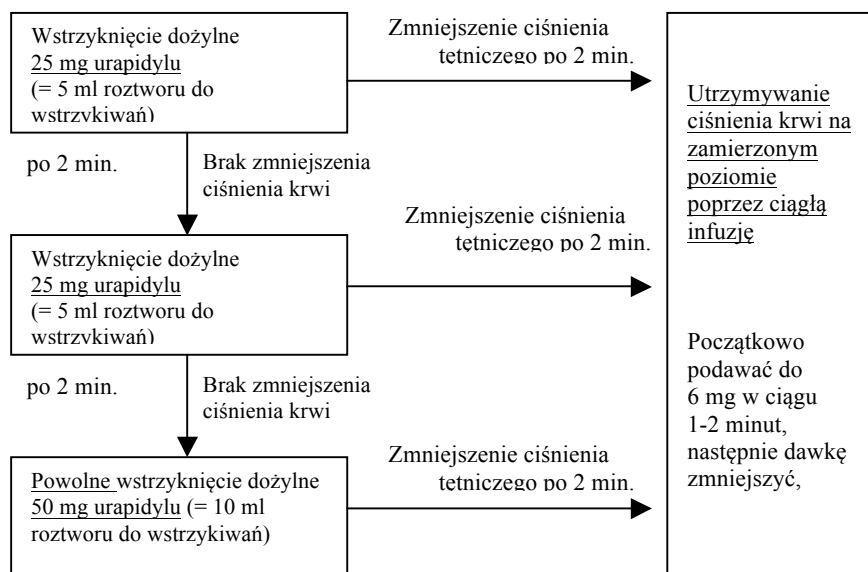
Szybkość podawania: Szybkość wlewu zależy od indywidualnych wartości ciśnienia pacjenta. Zalecana początkowa maksymalna szybkość podawania wynosi 2 mg/min.

Dawka podtrzymująca: Średnio 9 mg/godz.: dotyczy to 250 mg urapidylu dodanego do 500 ml roztworu do infuzji co odpowiada 1 mg = 44 krople = 2,2 ml.

Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego w przypadku zwiększenia ciśnienia w trakcie i (lub) po zabiegu operacyjnym.

Infuzja dożylna lub wlew z użyciem pompy infuzyjnej są wykorzystywane w celu utrzymania ciśnienia uzyskanego po pojedynczym wstrzyknięciu produktu.

Schemat dawkowania



Uwaga

Produkt Tachyben jest podawany dożylnie *i.v.* jako wstrzyknięcie lub infuzja, pacjent powinien być w pozycji leżącej. Dawkę podaje się w postaci jednego lub kilku wstrzyknięć lub wolnej infuzji. Wstrzyknięcia mogą być łączone następnie z wolnym wlewem.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leki przeciw nadciśnieniowe muszą być podawane ze szczególną ostrożnością, początkowo w małych dawkach, ze względu na zmienioną wrażliwość tych pacjentów na leki z tej grupy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki urapidylu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania urapidylu podawanego dożylnie u dzieci i młodzieży w wieku od 0-18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Czas leczenia

Stwierdzono, że ze względu na bezpieczeństwo toksykologiczne okres leczenia do 7 dni jest bezpieczny. Ogólnie, leków podawanych parenteralnie nie powinno się podawać dłużej. Leczenie pozajelitowe może być powtórzone w przypadku ponownego wzrostu ciśnienia krwi. Możliwe jest równoległe zastosowanie leku doustnego o działaniu hipotensyjnym w trakcie leczenia pozajelitowego.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Tachyben nie należy stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie. Produktu Tachyben nie należy stosować w przypadku u pacjentów ze zwężeniem cieśni aorty lub przetoką tętniczo-żylną (z wyjątkiem nieczynnej hemodynamicznie przetoki do dializy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

- u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną zaburzeniami czynności hemodynamicznej np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej, zatorowość tętnicy płucnej lub zaburzona czynność serca z powodu choroby osierdzia;
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby;
- u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów w podeszłym wieku;
- u pacjentów leczonych równocześnie cymetydyną (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji)

Jeśli podano wcześniej inny lek zmniejszający ciśnienie tętnicze, przed podaniem urapidylu należy czekać na uwidocznienie wpływu podanego produktu na wartość ciśnienia. Dawkę urapidylu należy odpowiednio zmniejszyć.

Nadmiernie szybkie zmniejszenie ciśnienia krwi może prowadzić do bradykardii lub zatrzymania akcji serca.

Ze względu na obecność glikolu propylenowego, po podaniu produktu Tachyben mogą wystąpić objawy zbliżone do obserwowanych po zastosowaniu alkoholu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol jonów sodu (23 mg) na dawkę tj. jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie hipotensyjne urapidylu może być nasilone przez jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych, leków rozszerzających naczynia oraz innych leków hipotensyjnych, oraz w stanach odwodnienia organizmu (biegunka, wymioty) i po podaniu alkoholu.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie urapidyl i baklofen, ponieważ baklofen może nasilać jego działanie hipotensyjne.

Równoczesne stosowanie cymetydyny powoduje zahamowanie metabolizmu urapidylu. Może to spowodować zwiększenie stężenia urapidylu w surowicy o 15%, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki urapidylu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z:

- imipraminą (ze względu na działanie przeciwnadciśnieniowe i ryzyko hipotonii ortostatycznej);
- lekami neuropleptycznymi (ze względu na działanie przeciwnadciśnieniowe i ryzyko hipotonii ortostatycznej)
- kortykosteroidami (zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego z powodu retencji sodu i wody).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), ze względu na brak wystarczających danych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Tachyben nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży. Brak danych dotyczących stosowania urapidylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję bez działania teratogennego (patrz punkt 5.3)

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania urapidylu do mleka ludzkiego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcja na produkt może różnić się u indywidualnego pacjenta. Dotyczy to głównie początku leczenia, okresu zmiany sposobu leczenia lub przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

W większości przypadków wymienione działania niepożądane były związane ze zbyt szybkim zmniejszeniem ciśnienia krwi, jednakże dotychczasowe doświadczenie wykazuje, że nawet podczas wolnej infuzji ustępują one w ciągu kilku minut, a zatem decyzję o przerwaniu podawania należy podjąć zależnie od ciężkości działania niepożądanego.

Częstość	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1,000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,1000)	Bardzo rzadko (<1/10,000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Układy i narządy						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, Tachykardia, Bradykardia, Uczucie ucisku za mostkiem, Duszność , Objawy przypominające dusznicę bolesną			
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Wymioty			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie		Oslabienie	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Bóle głowy				
Zaburzenia psychiczne					Niepokój	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Przekrwienie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pocenie się	Skórne reakcje alergiczne (świąd, zaczerwienie-		

				nienie skóry, wysypka)		
--	--	--	--	---------------------------	--	--

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania są zawroty głowy, ortostatyczne zmniejszenie ciśnienia krwi i omdlenie, a także zmęczenie i zmniejszona szybkość reakcji.

Leczenie przedawkowania

Nadmiernemu obniżeniu ciśnienia krwi można przeciwdziałać poprzez ułożenie chorego z wysoko uniesionymi nogami i uzupełnienie objętości płynów ustrojowych. Jeżeli te środki będą niewystarczające, można powoli wstrzyknąć dożylnie, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia krwi, lek zwężający naczynia krwionośne. W bardzo rzadko występujących przypadkach może być konieczne dożylne podanie katecholamin (np. adrenaliny, 0,5-1,0 mg uzupełnione do 10 ml izotonicznym roztworem chlorku sodu).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne działające obwodowo, antagoniści receptora adrenergicznego alfa.

Kod ATC: C02CA06

Urapidyl prowadzi do równoczesnego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez zmniejszenie oporu obwodowego

Tętno przeważnie pozostaje niezmienione.

Rzut minutowy serca nie ulega zmianie. Rzut minutowy może zwiększyć się w przypadku, gdy był zmniejszony w wyniku zwiększonego obciążenia następczego.

Mechanizm działania

Urapidyl działa zarówno ośrodkowo i obwodowo.

- Obwodowo: urapidyl blokuje głównie postsynaptyczne receptory alfa-1 i w ten sposób hamuje zwężające naczynia działanie katecholamin.
- Ośrodkowo: Urapidyl wykazuje działanie ośrodkowe. Moduluje aktywność ośrodków regulacji krążenia. W ten sposób zapobiega odruchowemu pobudzeniu lub hamowaniu układu współczulnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym 25 mg urapidylu obserwuje się dwie fazy zmian stężenia produktu we krwi (faza początkowa - dystrybucja, faza końcowa - eliminacja). Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 35 minut. Objętość dystrybucji wynosi 0,8 (0,6 - 1,2) l/kg.

Urapidyl metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie. Głównym metabolitem jest hydroksylowa pochodna urapidylu w pozycji 4 pierścienia fenyloвого, która nie wykazuje działania hipotensyjnego. Metabolit powstający w wyniku O-demetylacji urapidylu wykazuje taką samą aktywność jak substancja wyjściowa, występuje on jednak w małych ilościach.

Urapidyl oraz jego metabolity są eliminowane przez nerki w 50 – 70%, z czego 15% podanej dawki jest wydalane w postaci aktywnego urapidylu, a pozostała ilość w postaci metabolitów, głównie jako p-hydroksy-urapidyl, wydalana jest z kałem, które nie działają hipotensyjnie.

Okres półtrwania urapidylu w osoczu po szybkim podaniu dożylnym wynosi 2,7 (1,8-3,9) godz.. Wiązanie urapidylu z białkami (osocza ludzkiego) *in vitro* wynosi 80%. Względnie słabe wiązanie urapidylu z białkami osocza może tłumaczyć, dlaczego nie są znane dotychczas interakcje urapidylu z lekami silnie wiążącymi białka osocza.

U pacjentów z zawnosowaną niewydolnością wątroby i (lub) nerek oraz u osób w podeszłym wieku objętość dystrybucji i klirens urapidylu są zmniejszone, zaś okres półtrwania w osoczu jest dłuższy. Urapidyl przechodzi przez barierę krew-mózg i przenika przez łożysko.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Ostrą toksyczność chlorowodoru urapidylu badano na myszach i szczurach. Wartość LD50 (w przeliczeniu na urapidyl) wynosiła 508 do 750 mg/kg masy ciała po podaniu doustnym i 140 do 260 mg/kg masy ciała po podaniu dożylnym.

Główne objawy toksyczne to uspokojenie polekowe, opadanie powiek, zmniejszona ruchliwość, utrata odruchów obronnych, zmniejszenie temperatury ciała, duszność, sinica, drżenie i drgawki, a następnie zgon.

Toksyczność przewlekła i Toksyczność podostra

Przewlekłą toksyczność badano na szczurach, którym podawano doustnie z karmą urapidyl w dawkach do 250 mg/kg masy ciała / dzień przez 6 i 12 miesięcy. Obserwowano następujące objawy: uspokojenie polekowe, opadanie powiek, zmniejszony przyrost masy ciała, przedłużenie cyklu rujowego oraz zmniejszenie masy macicy.

Toksyczność przewlekłą badano na psach, którym przez 6 do 12 miesięcy podawano urapidyl w dawkach do 64 mg/kg masy ciała. Dawki powyżej 30 mg/kg masy ciała/dzień powodowały uspokojenie polekowe, nadmierne ślinienie się i drżenie. U psów nie obserwowano zmian klinicznych lub histopatologicznych.

Działanie mutagenne oraz rakotwórcze

Urapidyl nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach przeprowadzanych na bakteriach (test Ames, „*host-mediated assay*”), na ludzkich limfocytach i w teście metafazy szpiku kostnego u myszy. Wynik testu naprawy DNA w hepatocytach szczura był negatywny.

Badania rakotwórczości u myszy i szczurów przez ponad 18 i 24 miesiące nie dostarczyły żadnych istotnych informacji dotyczących możliwości działania rakotwórczego u ludzi. Specjalne badania na szczurach i myszach wykazały, że urapidyl zwiększa stężenie prolaktyny. U gryzoni zwiększone stężenie prolaktyny pobudza rozrost tkanki gruczołu mlecznego. Na podstawie dostępnych informacji na temat mechanizmu tego działania nie należy się spodziewać, by występowało ono u ludzi po podawaniu dawek terapeutycznych. Nie obserwowano go także w badaniach klinicznych.

Wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów, myszy i królików nie wskazują na teratogenne działanie urapidylu.

Badania nad wpływem na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ urapidylu. Działania polegały na zmniejszeniu ilości ciąży u szczurów, zmniejszeniu przyrostu masy ciała i przyjmowaniu pokarmu oraz wody przez ciężarne samice królika, zmniejszeniu przeżycia płodów u królików, a także zmniejszeniu przeżycia okołoporodowego i przyrostu masy ciała u nowonarodzonych szczurów.

W badaniach nad wpływem na reprodukcję, także w badaniach nad toksycznością przewlekłą obserwowano przedłużenie cyklu rujowego u samic szczura. Uważa się, że przedłużenie cyklu rujowego oraz zmniejszenie masy macicy zależne jest od zwiększonego stężenia prolaktyny, występującego u gryzoni po podawaniu urapidylu. Płodność samic szczurów nie była zmniejszona.

Ze względu na znaczne różnice międzygatunkowe, nie ma dowodów na to, że przedstawione wyniki badań mają jakiegokolwiek odniesienie do ludzi. W długookresowych badaniach klinicznych nie obserwowano wpływu na układ przysadka-gruczoły płciowe u kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Kwas solny (37 % w/w)
Disodu fosforan dwuwodny
Kwas solny (3,7 % w/w)
Sodu wodorotlenek (4 % w/w)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy podawać jednocześnie następujących substancji czynnych (lub roztworów do rozpuszczania/rozcieńczania):

roztwory do wstrzykiwań i roztwory infuzyjne o odczynie zasadowym.

Może to wywołać zmętnienie lub wytrącenie osadu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu i (lub) rozcieńczeniu:

Wykazano, że roztwór do infuzji jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 50 godz. w temperaturze 15-25°C.

Aby zachować czystość mikrobiologiczną, roztwór powinien być wykorzystany bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli roztwór nie został podany bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada personel medyczny i zazwyczaj nie powinno się przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że roztwór przygotowano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła (typ I wg. Ph. Eur.)

Wielkość opakowania 5 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ampułkę 100 mg można użyć wyłącznie do stabilizacji ciśnienia w postaci infuzji.

Do rozpoczęcia leczenia dostępne są ampułki zawierające 25 mg i 50 mg urapidylu. Te dawki, po rozcieńczeniu można także stosować w postaci infuzji.

Rozcieńczenie należy wykonać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem należy sprawdzić zabarwienie roztworu i czy nie zawiera zanieczyszczeń. Można podać tylko przezroczysty i bezbarwny roztwór.

Przygotowanie roztworu:

- Wstrzyknięcie dożylnie:

do 500 ml jednego z podanych roztworów należy dodać 250 mg urapidylu (2 ampułki zawierające 100 mg urapidylu + 1 ampułkę zawierającą 50 mg urapidylu)

- Pompa strzykawkowa:

100 mg urapidylu należy nabrać do strzykawki i rozcieńczyć do objętości 50 ml jednym z podanych roztworów.

Roztwory do rozcieńczenia:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %)

- roztwór glukozy 50 mg/ml (5 %)

- roztwór glukozy 100 mg/ml (10 %)

Wyłącznie do jednokrotnego podania.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu i opakowania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO