

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tachyben 25 mg soluție injectabilă
Tachyben 50 mg soluție injectabilă
Tachyben 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține urapidil 5 mg

1 fiolă a 5 ml conține urapidil 25 mg
1 fiolă a 10 ml conține urapidil 50 mg
1 fiolă a 20 ml conține urapidil 100 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Tachyben 25 mg soluție injectabilă conține 500 mg de propilenglicol pe fiolă

Tachyben 50 mg soluție injectabilă conține 1000 mg de propilenglicol per fiolă

Tachyben 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 2000 mg de propilenglicol per fiolă

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

25 mg/50 mg : Soluție injectabilă, care poate fi diluată pentru perfuzie

100 mg : Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră cu pH 5,6 până la 6,6

Fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Urgențe în hipertensiunea arterială –(de exemplu creștere critică a tensiunii arteriale), boală hipertensivă în forme severe și foarte severe, hipertensiune arterială rezistentă la tratament.

Scăderea controlată a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi în cursul și/sau după intervenții chirurgicale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Pentru urgențe hipertensive, boală hipertensivă în forme severe și foarte severe și tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la tratament

Administrare injectabilă intravenoasă.

10-15 mg urapidil se administrează lent prin injectare intravenoasă, în timp ce se monitorizează constant tensiunea arterială. Poate fi de așteptat o scădere a tensiunii arteriale în decurs de 5 minute de la administrare. Injectarea urapidil 10-50 mg poate fi repetată în funcție de modificarea tensiunii arteriale.

Perfuzia intravenoasă sau injectomatul sunt utilizate pentru a menține valoarea tensiunii arteriale obținute prin administrarea injectabilă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de utilizare vezi pct 6.6.

Cantitatea maximă compatibilă este de urapidil 4 mg pe ml de soluție perfuzabilă.

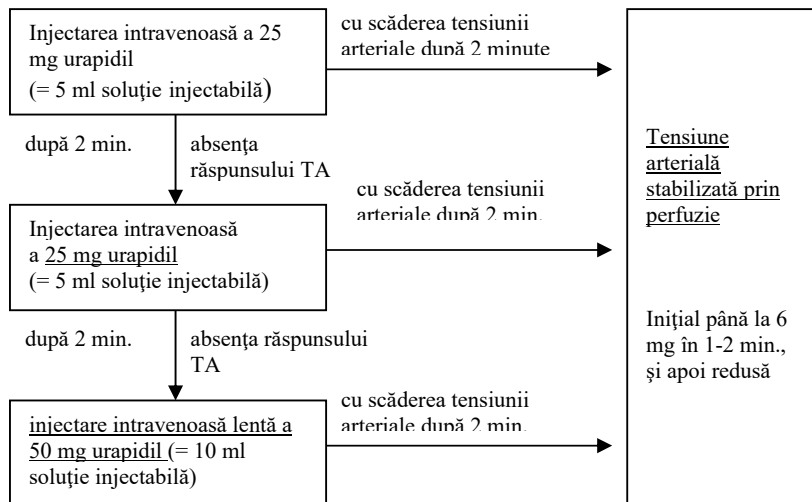
Viteza de administrare: viteza de perfuzare se determină individual, în funcție de tensiunea arterială. Viteza maximă inițială de perfuzare recomandată este de 2 mg/min.

Doza de întreținere : o medie de 9 mg/oră, referitoare la urapidil 250 mg adăugat la 500 ml soluție perfuzabilă corespunde la 1 mg = 44 picături = 2,2 ml.

Scăderea controlată a tensiunii arteriale atunci când tensiunea arterială este crescută în cursul și după intervenții chirurgicale.

Perfuzia intravenoasă sau injectomatul sunt utilizate pentru menținerea valorilor tensiunii arteriale obținute prin injectare.

Doze



Notă

Tachyben soluție injectabilă se administrează pacientului în clinostatism, pe cale intravenoasă sub formă de injectare sau perfuzie.

Doza poate fi administrată sub formă de una sau câteva injecții sau sub formă de perfuzie intravenoasă lentă. Administrarea injectabilă poate fi asociată cu perfuzia intravenoasă lentă ulterioară.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, medicamentele antihipertensive trebuie administrate cu atenție corespunzătoare și cu doze inițiale mici, deoarece la acești pacienți sensibilitatea față de aceste tipuri de medicamente este adesea modificată.

Pacienți cu tulburări ale funcțiilor renale și/sau hepatice

La pacienții cu tulburări ale funcțiilor renale și/sau hepatice poate fi necesară reducerea dozei de urapidil.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării de urapidil pe cale intravenoasă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani nu a fost stabilită.

Nu poate fi făcută o recomandare cu privire la doze.

Durata tratamentului

S-a constatat că din punct de vedere toxicologic o perioadă de tratament de 7 zile prezintă siguranță; de asemenea, în general, această perioadă nu trebuie să fie depășită în cazul medicamentelor antihipertensive administrate parenteral. Reînceperea tratamentului parenteral este posibilă dacă tensiunea arterială crește din nou.

Este posibil să se suprapună tratamentul parenteral acut cu trecerea la tratamentul continuu cu medicamente administrate pe cale orală care reduc tensiunea arterială.

4.3 Contraindicații

Tachyben soluție injectabilă nu trebuie utilizat dacă există hipersensibilitate (alergie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Tachyben soluție injectabilă nu trebuie utilizat în caz de stenoză aortică și șunt arteriovenos (exceptând situația în care șuntul de hemodializă nu este activ hemodinamic).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții în utilizare

-în insuficiența cardiacă produsă de afectarea funcției mecanice, cum este stenoza valvelor aortice sau mitrale, embolism pulmonar sau activitate cardiacă limitată din cauza afectării pericardului;

-la pacienții cu tulburări ale funcțiilor hepatice;

-la pacienții cu tulburări moderate până la severe ale funcției renale;

-la pacienții vârstnici;

-la pacienții tratați concomitent cu cimetidină (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune);

Dacă urapidil nu este administrat ca medicament antihipertensiv de primă alegere, este necesar a se aștepta un timp suficient de lung pentru a observa efectul medicamentului (medicamentelor) antihipertensiv(e) utilizat(e) anterior. Doza selectată de urapidil trebuie să fie corespunzător mai mică. O scădere prea rapidă a tensiunii arteriale poate determina bradicardie sau stop cardiac.

Informații privind excipienții cu efect cunoscut:

Tachyben 25 mg soluție injectabilă conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe fiolă, deci se poate spune că practic „nu conține sodiu”.

Tachyben 25 mg soluție injectabilă conține 500 mg propilenglicol care poate avea aceleași efecte ca și consumul de alcool și crește probabilitatea de reacții adverse.

Nu utilizați acest medicament la copii cu vârsta sub 5 ani.

Utilizați acest medicament numai dacă este recomandat de un medic. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare în timp ce luați acest medicament.

Tachyben 50 mg soluție injectabilă conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe fiolă, deci se poate spune că practic „nu conține sodiu”.

Tachyben 50 mg soluție injectabilă conține 1000 mg propilenglicol care poate avea aceleași efecte ca și consumul de alcool și crește probabilitatea de reacții adverse.

Nu utilizați acest medicament la copii cu vârsta sub 5 ani.

Utilizați acest medicament numai dacă este recomandat de un medic. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare în timp ce luați acest medicament.

Tachyben 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe fiolă, deci se poate spune că practic „nu conține sodiu”.

Tachyben 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 2000 mg propilenglicol care poate avea aceleași efecte ca și consumul de alcool și crește probabilitatea de reacții adverse.

Nu utilizați acest medicament la copii cu vârsta sub 5 ani.

Utilizați acest medicament numai dacă este recomandat de un medic. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare în timp ce luați acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acțiunea antihipertensivă a urapidilului poate fi accentuată de administrarea concomitentă de medicamente blocante ale receptorilor alfa, incluzând cele utilizate pentru afecțiuni urologice, vasodilatatoare și alte medicamente cu acțiune hipotensoare, în situații care implică hipovolemie (diaree, vărsături) și de consumul de alcool etilic.

Administrarea concomitentă de urapidil cu baclofen trebuie luată în considerare cu atenție, având în vedere că baclofenul poate crește efectul antihipertensiv.

Cimetidina administrată concomitent inhibă metabolizarea urapidilului. Concentrația plasmatică de urapidil pare a crește cu 15% și de aceea trebuie luată în considerare reducerea dozelor.

Trebuie acordată atenție următoarelor administrări concomitente:

- imipramină (efect antihipertensiv și risc de hipotensiune arterială ortostatică);
- neuroleptice (efect antihipertensiv și risc de hipotensiune arterială ortostatică) și
- glucocorticoizi (scăderea efectului antihipertensiv prin retenție hidro-salină).

Având în vedere că nu există încă experiență în tratamentul asociat cu inhibitori ai ECA, pentru moment acesta nu este recomandat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Utilizarea de Tachyben soluție injectabilă nu este recomandată femeilor aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode de contracepție.

Sarcina

Utilizarea Tachyben soluție injectabilă nu este recomandată în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile sau există un număr limitat de date privind utilizarea de urapidil la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere fără teratogenitate (vezi pct. 5.3). Din cauza studiilor limitate nu este cunoscut riscul potențial la om.

Tachyben soluție injectabilă nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, exceptând cazul în care starea clinică a femeii necesită tratament cu urapidil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă urapidil/metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Tachyben soluție injectabilă nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunosc date cu privire la efectul urapidilului asupra fertilității bărbaților și femeilor. La animale, efectele adverse ale urapidilului asupra fertilității au fost documentate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Răspunsul la tratament poate varia de la un pacient la altul. Această situație este valabilă, în mod special, la începutul tratamentului, după modificări ale tratamentului sau în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În majoritatea cazurilor, următoarele reacții adverse pot fi atribuite unei scăderi prea rapide a tensiunii arteriale: oricum, experiența a relevat faptul că acestea dispar în decurs de câteva minute, chiar în cursul perfuziei lente, așa că întreruperea tratamentului trebuie decisă în funcție de gradul de severitate al reacțiilor adverse.

Rezumat reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele au fost evaluate în funcție de următoarea convenție:

Foarte frecvente: $\geq 1 / 10$

Frecvente: $\geq 1 / 100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$

Foarte rare: $< 1 / 10000$, inclusiv rapoarte izolate

Cu frecvență necunoscută (Care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvență	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,1000$)	Foarte rare ($< 1/10,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe						
Tulburări cardiace			Palpitații Tahicardie Bradycardie Sensație de presiune toracică sau durere toracică (asemănătoare anginei) Detresă respiratorie			
Tulburări vasculare			Scădere bruscă a tensiunii arteriale declanșată de modificările posturale (tulburare ortostatică)			
Tulburări gastro-intestinale		Greață	Vărsături			

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Fatigabilitate			
Investigații diagnostice			Ritm cardiac neregulat		Trombocitopenie*	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Cefalee				
Tulburări psihice					Stare de neliniște	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Priapism		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Congestie nazală		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sudorație	Simptome de reacții alergice cutanate (prurit, erupții cutanate tranzitorii, exantem)		Angioedem Urticarie

*În cazuri foarte rare, a fost observată o reducere a numărului de trombocite concomitent cu administrarea urapidil. Nu a fost stabilită nicio relație cauzală cu tratamentul cu urapidil - de exemplu, prin teste imunologice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele supradozajului sunt: amețeli, hipotensiune arterială ortostatică și colaps precum și fatigabilitate și scădere a reactivității.

Abordare terapeutică

O scădere excesivă a tensiunii arteriale poate fi corectată prin ridicarea picioarelor și prin refacerea volemică. Dacă aceste măsuri nu sunt suficiente, medicamentele vasoconstrictoare pot fi injectate lent intravenos în timp ce se face monitorizarea tensiunii arteriale. În cazuri foarte rare este necesară administrarea de catecolamine (de exemplu adrenalina, 0,5-1,0 mg diluată până la un volum de 10 ml cu soluție izotonă de clorură de sodiu) .

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiadrenergice cu acțiune periferică, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: C02CA06

Urapidil determină scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice prin scăderea rezistenței periferice.

În general, ritmul cardiac rămâne constant.

Debitul cardiac nu este modificată; poate crește debitul cardiac redus din cauza supraîncărcării.

Mecanism de acțiune

Urapidil are atât efecte periferice cât și centrale.

- Periferice : Urapidil blochează preponderent alfa-receptorii postsinaptici și inhibă consecutiv efectul vasoconstrictor al catecolaminelor.
- Centrale: Urapidil are și efect central. Acesta modulează activitatea centrilor cerebrali care controlează sistemul circulator. În acest fel, este inhibată o creștere reactivă a tonusului simpatic sau tonusul simpatic este redus.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale intravenoasă a 25 mg urapidil, concentrația plasmatică (faza inițială de distribuție, faza de eliminare terminală) este bifazică.

Distribuție

Faza de distribuție are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 35 minute. Volumul de distribuție este de 0,8 (0,6 – 1,2) l/kg.

Metabolizare

Urapidil este metabolizat predominant în ficat. Principalul metabolit este urapidil hidroxilat în poziția 4 pe nucleul fenil, care nu are activitate antihipertensivă notabilă. Metabolitul compusului urapidil O-demetilat are activitate biologică aproximativ asemănătoare cu urapidilul, dar pare a fi cu o potență mult mai mică.

Eliminare

50 – 70% din urapidil și metaboliții săi sunt eliminați din organismul uman prin rinichi, incluzând aproximativ 15% din doza administrată ca urapidil activ farmacologic; ce rămâne se excretă prin materiile fecale ca metaboliți, în principal ca urapidil para-hidroxilat care nu scade tensiunea arterială. După injectarea intravenoasă sub formă de bolus, s-a constatat un clearance plasmatic prin eliminare de 2,7 (1,8 -3,9) ore. Legarea urapidilului de proteinele plasmatică (în plasma umană) este de 80% *in vitro*. Această legare de proteinele plasmatică relativ scăzută poate explica de ce nu sunt cunoscute până în prezent interacțiuni între urapidil și medicamentele care se leagă puternic de proteinele plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

În insuficiența hepatică și/sau renală în fază avansată și la pacienții vârstnici, volumul de distribuție și clearance-ul urapidilului sunt reduse iar clearance-ul plasmatic prin eliminare este extins.

Urapidil penetrează bariera hematoencefalică și trece prin placentă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studiile desfășurate cu clorhidrat de urapidil pentru testarea toxicității acute, au fost efectuate la șoareci și șobolani. DL₅₀ (referitoare la urapidil bază) după administrare pe cale orală este cuprins între 508 și 750 mg/kg greutate corporală și după administrarea pe cale intravenoasă, între 140 și 260 mg/kg greutate corporală.

Toxicitatea a fost remarcată predominant ca sedare, ptoză, reducere a motilității, pierdere a reflexelor de apărare și hipotermie, respirație convulsivă, cianoză, tremor și convulsii înainte de deces.

Toxicitate cronică /subcronică

Studiile privind toxicitatea cronică au fost efectuate la șobolani după administrare pe cale orală împreună cu alimente pe o perioadă de 6 până la 12 luni, utilizându-se doze de până la 250 mg/kg greutate corporală și zi. S-au observat sedare, ptoză, reducere a creșterii în greutate, prelungire a ciclului estral și scăder ea greutății uterine.

Toxicitatea cronică a fost studiată la câini, în studii cu durata de 6 până la 12 luni, utilizându-se doze de până la 64 mg/kg greutate corporală. Dozele de la 30 mg/kg greutate corporală și zi au determinat sedare, hipersalivație și tremor. Nu s-au constatat modificări clinice sau histopatologice la câine.

Potențial mutagen și tumoral

În studiile efectuate pe bacterii (test AMES, analiza mediată prin gazdă), investigațiile pe limfocite umane și testul pe metafaza celulelor din măduva osoasă la șoarece, urapidil nu a avut efecte mutagene. Testul de reparare a ADN-ului efectuat pe hepatocite de șobolan a fost negativ.

Studiile privind carcinogenitatea efectuate la șoareci și șobolani în cursul a 18-24 luni nu au evidențiat indicații relevante privind potențialul de a induce tumori la om. În studii speciale la șobolani și șoareci s-a constatat că urapidil crește concentrația de prolactină. La rozătoare creșterea concentrației de prolactină a dus la stimularea creșterii țesutului mamar. În ceea ce privește ce se știe despre mecanismul de acțiune, acest efect nu este de așteptat să apară la pacienții tratați cu doze terapeutice și nu a putut fi stabilit în studiile clinice.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind efectul toxic asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, șoareci și iepuri nu au evidențiat efect teratogen.

Studiile privind efectul toxic asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri au evidențiat toxicitatea urapidilului asupra funcției de reproducere. Reacțiile adverse au constat în reducerea sarcinilor la șobolani, reducerea creșterii greutății corporale și a ingestiei de alimente și apă la femelele de iepure gravide; o scădere a procentului de feți vii la iepuri; și o scădere a procentului de supraviețuire perinatală și a creșterii masei corporale la puii de șobolani.

Studiile privind funcția de reproducere au stabilit că ciclul estral la femelele de șobolan a fost prelungit, așa cum s-a constatat și în studiile privind toxicitatea cronică. Acest efect, ca și scăderea greutății uterului în cursul testării cronice, se consideră a fi rezultatul creșterii concentrației de prolactină care apare la rozătoare după tratamentul cu urapidil. Fertilitatea femelelor nu a fost afectată.

Din cauza diferențelor considerabile între specii, aceste rezultate nu pot fi considerate ca aplicabile la om. În studiile clinice de lungă durată, nu s-a constatat influență asupra axului hipotalamo-hipofizogonadal la femeie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Acid clorhidric (37%)
Fosfat disodic dihidrat
Acid clorhidric (3,7%)
Hidroxid de sodiu (4%)

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente exceptând cele menționate la pct. 6.6. Următoarele substanțe active (sau soluții pentru reconstituire/diluare) nu trebuie administrate simultan: soluție alcalină injectabilă și perfuzabilă. Aceasta poate determina turbiditate sau floclare.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a fiolei/diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 50 de ore la 15-25⁰C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 ore la 2⁰C până la 8⁰C, exceptând situația în care reconstituirea/diluția s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

A se păstra la temperaturi sub 30⁰C.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct.6.3.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30⁰C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă incoloră (tip I)

Mărimi de ambalaj: cutie cu 5 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiola de 100 mg poate fi utilizată numai pentru stabilizarea tensiunii arteriale prin administrare în perfuzie.

Pentru tratamentul inițial sunt disponibile fiolele conținând urapidil 25 mg și 50 mg. Aceste doze pot fi utilizate după diluare pentru perfuzie intravenoasă.

Diluția se face în condiții de asepsie

Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și modificări de culoare.

Trebuie utilizată numai soluția limpede și incoloră.

Prepararea soluției diluate

- Perfuzie intravenoasă :
Se adaugă urapidil 250 mg (2 fiole de urapidil 100 mg + 1 fiolă de urapidil 50 mg) la 500 ml din unul dintre solvenții compatibili
- Injectomat:
Urapidil 100 mg se aspiră într-un injectomat și se diluează până la un volum de 50 ml cu unul dintre solvenții compatibili.

Solvenți compatibili pentru diluție:

- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă
- Glucoză 50 mg/ml (5%)
- Glucoză 100 mg/ml (10%)

Pentru utilizare unică

Orice cantitate de soluție neutilizată și ambalaje (saci/pliculețe) trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3, Unterach, 4866
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10553/2018/01
10554/2018/01
10555/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021