

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ebrantil 25 mg otopina za injekciju/infuziju

Ebrantil 50 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar otopine za injekciju sadrži 5 mg urapidila.

Jedna ampula sa 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 27,35 mg urapidilklorida, što odgovara 25 mg urapidila.

Jedna ampula sa 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 54,70 mg urapidilklorida, što odgovara 50 mg urapidila).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 100 mg propilenglikola u jednom mililitru.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Prozirna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzivne hitnosti (npr. hipertenzivne krize), teški i vrlo teški oblici hipertenzije, refraktorna hipertenzija.

Kontrolirano sniženje krvnog tlaka kod hipertenzivnih bolesnika tijekom i/ili nakon kirurških zahvata.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzivne krize, teški i vrlo teški oblici hipertenzije, refraktorna hipertenzija

1) Intravenska injekcija

10 – 50 mg urapidila se polako intravenski injicira uz stalnu kontrolu krvnog tlaka.

Sniženje krvnog tlaka se očekuje unutar 5 minuta nakon injekcije.

Ovisno o odgovoru, injekcija Ebrantila se može ponoviti.

2) Spora infuzija ili kontinuirana infuzija putem infuzijske pumpe (perfuzija)

Otopina za infuziju za održavanje razine krvnog tlaka postignute injekcijom priprema se na sljedeći način: općenito, 250 mg urapidila (10 ampula Ebrantila 25 mg ili 5 ampula Ebrantila 50 mg otopine za injekciju/infuziju) se dodaje u 500 ml kompatibilne infuzijske otopine, npr. fiziološke otopine ili 5%-tne ili 10%-tne otopine glukoze.

Ako se za primjenu doze održavanja koristi infuzijska pumpa (perfuzor), u perfuzorsku štrcaljku se uvuče 20 ml otopine za injekciju/infuziju (=100 mg urapidila) i razrijedi do 50 ml s kompatibilnom infuzijskom otopinom (vidjeti gore).

Maksimalna kompatibilna koncentracija iznosi 4 mg urapidila na 1 ml infuzijske otopine.

Brzina primjene: Brzina kapanja ovisi o individualnom odgovoru na terapiju.

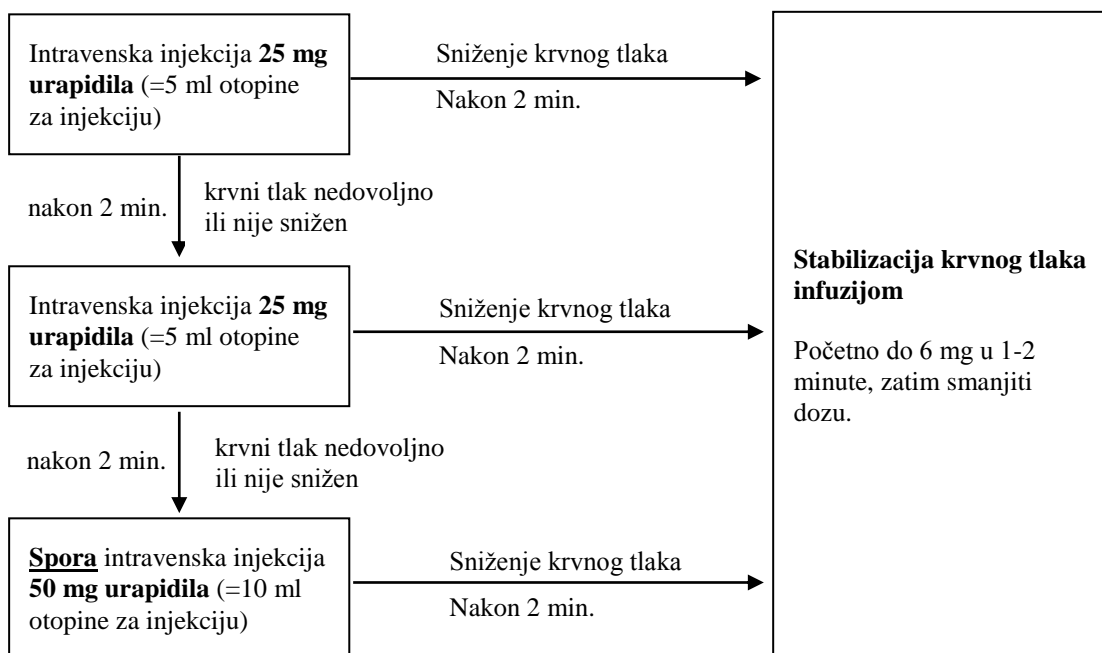
Preporučena brzina za početnu dozu: 2 mg u minuti.

Doza održavanja: Prosječno iznosi 9 mg na sat (za 250 mg urapidila u 500 ml infuzijske otopine 1 mg = 44 kapi = 2,2 ml).

Kontrolirano smanjenje krvnog tlaka u slučaju njegovog porasta tijekom i/ili nakon kirurškog zahvata.

Za održavanje razine krvnog tlaka postignute injekcijom koristi se dugotrajna infuzija ili perfuzija.

Shema doziranja



Način primjene

Ebrantil se primjenjuje intravenski kao injekcija ili infuzija bolesniku u ležećem položaju. Može se primijeniti jednokratno ili uzastopno u obliku injekcije ili infuzije. Nakon injekcije može se nastaviti s dugotrajnom infuzijom.

Paralelno s parenteralnom terapijom akutnog stanja moguć je prijelaz na dugotrajnu terapiju s Ebrantil kapsulama (preporučena početna doza je 2 x 60 mg) ili drugim oralnim antihipertenzivom.

Trajanje liječenja od 7 dana se s toksikološkog gledišta smatra sigurnim i u pravilu je dovoljno za parenteralnu antihipertenzivnu terapiju. Parenteralno liječenje se u slučaju ponovnog porasta krvnog tlaka može ponoviti.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena urapidila u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina jer nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika se antihipertenzivni lijekovi moraju davati uz oprez te liječenje započeti s nižim dozama jer je osjetljivost starijih osoba na takve lijekove često povećana.

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre dozu urapidila je ponekad potrebno smanjiti.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, dozu urapidila je ponekad potrebno smanjiti.

4.3 Kontraindikacije

Urapidil otopina za injekciju/infuziju se ne smije koristiti u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- stenoze aortnog ušća ili postojanja arterijsko-venskog šanta (izuzev hemodijalitičkog šanta koji je hemodinamski stabilan).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poseban oprez potreban je ako se Ebrantil koristi kod:

- bolesnika sa zatajenjem srca izazvanim mehaničkom disfunkcijom, npr. kod stenoze aortnog ušća ili mitralnog zaliska, pulmonarne embolije ili oslabljene funkcije srca izazvane perikardijalnom bolešću
- djece, jer sigurnost primjene nije ispitana
- bolesnika s poremećajem funkcije jetre
- bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega
- starijih bolesnika
- bolesnika koji istovremeno uzimaju cimetidin (vidjeti dio 4.5).

Ako je ranije već primijenjen drugi antihipertenziv, urapidil otopina za injekciju/infuziju se smije primijeniti tek nakon što je proteklo dovoljno vremena za djelovanje prvog antihipertenziva. Dozu Ebrantila u tom slučaju treba smanjiti.

Prebrzi pad krvnog tlaka može rezultirati bradikardijom ili zastojem srca.

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze-5 (primjerice sildenafil, tadalafil i vardenafil) i urapidila može u nekih bolesnika uzrokovati simptomatsku hipotenziju. Kako bi se smanjio rizik nastanka ortostatske hipotenzije, prije početka liječenja inhibitorima fosfodiesteraze-5 bolesnik mora biti stabilan uz terapiju alfa-blokatorima.

Ovaj lijek sadrži 100 mg propilenglikola po mililitru.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivno djelovanje Ebrantila pojačava se istovremenim uzimanjem blokatora alfa-adrenoreceptora, vazodilatatora ili drugih antihipertenziva, kod stanja praćenih prekomjernim gubitkom tekućine (proljevanje, povraćanje) ili kod unosa alkohola.

Istovremeno uzimanje cimetidina može povećati maksimalnu razinu urapidila u serumu za 15%.

Budući da nema dovoljno podataka o kombiniranom liječenju sa ACE inhibitorima, kombinirano liječenje se ne preporučuje.

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze-5 (primjerice sildenafil, tadalafil i vardenafil) i urapidila može u nekih bolesnika uzrokovati simptomatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni urapidila u trudnica ograničeni. Urapidil prolazi u placentu. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi. Urapidil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Ne preporučuje se koristiti Ebrantil u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se urapidil u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče. Lijek Ebrantil se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinak na plodnost u muškaraca i žena nije ispitan. Ispitivanja na životinjama pokazala su da urapidil utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3), ali značaj tog nalaza za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog različitih individualnih reakcija, čak i kad se upotrebljava prema uputama, Ebrantil može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, rada sa strojevima ili rada bez čvrstog oslonca. To se posebno odnosi na početak liječenja, povećanje doze, promjenu lijeka ili istovremeno uživanje alkohola.

4.8 Nuspojave

Većina sljedećih nuspojava posljedica su naglog pada krvnog tlaka, ali prema iskustvima one nestaju unutar nekoliko minuta, pa čak i tijekom infuzije. Ovisno o težini nuspojava, treba razmisliti o prekidu liječenja.

Prikazane kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih kliničkih podataka).

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija, bradikardija, osjećaj pritiska ili boli u prsima (tegobe			

		slične onima kod angine pectoris), dispneja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			
Pretrage		neppravilna srčana frekvencija		smanjenje broja trombocita*	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja				
Psihijatrijski poremećaji				nemir	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			začepljenje nosa		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pojačano znojenje	preosjetljivost (svrbež, crvenilo kože, egzantem)		angioedem urtikarija
Krvožilni poremećaji		ortostatska disregulacija			

* u vrlo rijetkim slučajevima istovremeno s uzimanjem lijeka primijećeno je smanjenje broja trombocita, ali imunohematološke pretrage nisu potvrdile da su te promjene izazvane primjenom urapidila.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja su:

- cirkulatorni: vrtoglavica, ortostatski pad krvnog tlaka i kolaps
- simptomi centralnog živčanog sustava: umor i smanjena brzina reakcija.

Liječenje predoziranja:

Prekomjerno sniženje krvnog tlaka može se ublažiti podizanjem nogu i nadoknadom tekućine. Ukoliko se te mjere ne pokažu učinkovitima, moguće je polako i uz kontrolu krvnog tlaka intravenski ubrizgati vazokonstriktore.

U vrlo rijetkim slučajevima nužna je intravenska injekcija katekolamina (npr. 0,5 do 1,0 mg adrenalina razrijeđen sa 10 ml fiziološke otopine).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenziv, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora; ATK: C02CA06

Mehanizam djelovanja

Urapidil ima centralno i periferno djelovanje. Periferno blokira pretežno postsinaptičke alfa-1-receptore i tako inhibira vazokonstriktorno djelovanje katekolamina. Centralno modulira aktivnost centara za regulaciju cirkulacije; time se sprječava refleksno povećanje tonusa simpatičkog sustava, odnosno snižava simpatički tonus.

Farmakodinamički učinci

Urapidil dovodi do uravnoteženog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka smanjenjem perifernog otpora.

Srčani ritam uglavnom ostaje nepromijenjen. Minutni volumen krvi se ne mijenja; minutni volumen krvi koji je smanjen uslijed povećanog tlačnog opterećenja može se povećati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene 25 mg urapidila opaža se dvofazno kretanje koncentracije u krvi (inicijalna faza distribucije, terminalna faza eliminacije). Faza distribucije ima poluvrijeme života od oko 35 minuta. Volumen distribucije je 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg). Poluvrijeme života u serumu nakon intravenske bolus injekcije je 2,7 h (1,8-3,9 h).

Vežanje urapidila za proteine plazme iznosi oko 80%. Relativno nisko vežanje urapidila za proteine plazme moglo bi biti objašnjenje zašto do sada nisu poznate interakcije urapidila i lijekova koji se snažno vežu uz proteine plazme.

Urapidil prolazi krvno-moždanu barijeru i prodire u placentu.

Metabolizam

Urapidil se uglavnom metabolizira u jetri. Glavni metabolit je urapidil hidrosilirani na položaju 4 u fenilnom prstenu, koji nema značajno antihipertenzivno djelovanje.

O-demetilirani metabolit urapidila ima jednaku biološku aktivnost kao i urapidil, ali je prisutan u vrlo malim količinama.

Eliminacija

50-70% urapidila i njegovih metabolita se u ljudi izlučuje putem bubrega, od čega je oko 15% primijenjene doze farmakološki aktivni urapidil. Ostatak se izlučuje fecesom prvenstveno kao p-hidrosilirani urapidil bez antihipertenzivnog djelovanja.

Posebne skupine bolesnika

U starijih i u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem jetre i/ili bubrega smanjeni su volumen distribucije i klirens urapidila, a poluvrijeme života u plazmi je dulje.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanjima kod miševa, štakora i kunića zabilježena je reproduktivne toksičnosti urapidila. Urapidil ima određeni potencijal smanjiti mušku i žensku plodnost te potaknuti embriofetalnu smrtnost pri izloženosti oralnim dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

U reproduktivnim ispitivanjima i ispitivanjima kronične toksičnosti zapaženo je produljenje estrusa kod ženki štakora i miševa, ali značaj za ljude nije poznat.

Urapidil nije teratogen i nije imao učinak na ženke štakora u laktaciji ili potomke tijekom dojenja i nakon prekida dojenja

6.0 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ebrantil 25 mg otopina za injekciju/infuziju:

Propilenglikol

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

voda za injekcije

Ebrantil 50 mg otopina za injekciju/infuziju:

Propilenglikol

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ebrantil 25 mg i Ebrantil 50 mg otopina za injekciju/infuziju se ne smiju miješati s alkaličnim otopinama za injekciju i infuziju, jer zbog kiselih svojstava otopine za injekciju/infuziju može doći do zamućenja i flokulacije.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju dokazana je tijekom 50 sati na temperaturi između 15-25°C. S mikrobiološkog gledišta, otopinu treba primijeniti odmah.

Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene su odgovornost korisnika

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne staklene ampule.

Ebrantil 25 mg: 5 ampula sa po 5 ml otopine za injekciju/infuziju, u kutiji.
Ebrantil 50 mg: 5 ampula sa po 10 ml otopine za injekciju/infuziju, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ebrantil 25 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-898053873
Ebrantil 50 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-868218212

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25.5.1994 / 24.02.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.09.2022.