

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ebrantil 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
Ebrantil 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ebrantil 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje:

Ena ampula s 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 25 mg urapidila v obliki 27,35 mg urapidilijevega klorida (5 mg urapidila /ml).

Ebrantil 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje:

Ena ampula z 10 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg urapidila v obliki 54,7 mg urapidilijevega klorida (5 mg urapidila /ml).

Pomožne snovi z znanim učinkom: propilenglikol (100 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje
bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzivna kriza (npr. kritični porast krvnega tlaka), hude in zelo hude oblike hipertenzivnih srčnih obolenj, refraktorna hipertenzija.

Kontrolirano znižanje krvnega tlaka pri hipertenzivnih bolnikih med in/ali po operaciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Hipertenzivna kriza, hude in zelo hude oblike hipertenzije in refraktorna hipertenzija.

1) *Intravenska injekcija*

10-50 mg urapidila injiciramo počasi intravenozno, ob spremljanju krvnega tlaka. Znižanje krvnega tlaka pričakujemo v 5 minutah po injiciranju. Odvisno od odziva lahko injiciranje zdravila Ebrantil ponovimo.

2) *Intravenska kapljična infuzija ali kontinuirana infuzija s perfuzorjem*

Priprava počasne intravenske kapljične infuzije za vzdrževanje arterijskega tlaka:

250 mg urapidila (10 ampul Ebrantil 25 mg raztopine za injiciranje/infundiranje ali 5 ampul Ebrantil 50 mg raztopine za injiciranje/infundiranje) dodamo v 500 ml primerne infuzijske raztopine, npr. fiziološke raztopine, 5 ali 10% raztopine glukoze.

Če za vzdrževalni odmerek uporabljamo perfuzor, vzamemo 20 ml pripravka za injiciranje (=100 mg urapidila) v perfuzorsko brizgo in razredčimo do 50 ml s kompatibilno infuzijsko raztopino (glej zgoraj).

Največja količina je 4 mg urapidila na ml infuzijske raztopine.

Hitrost infundiranja

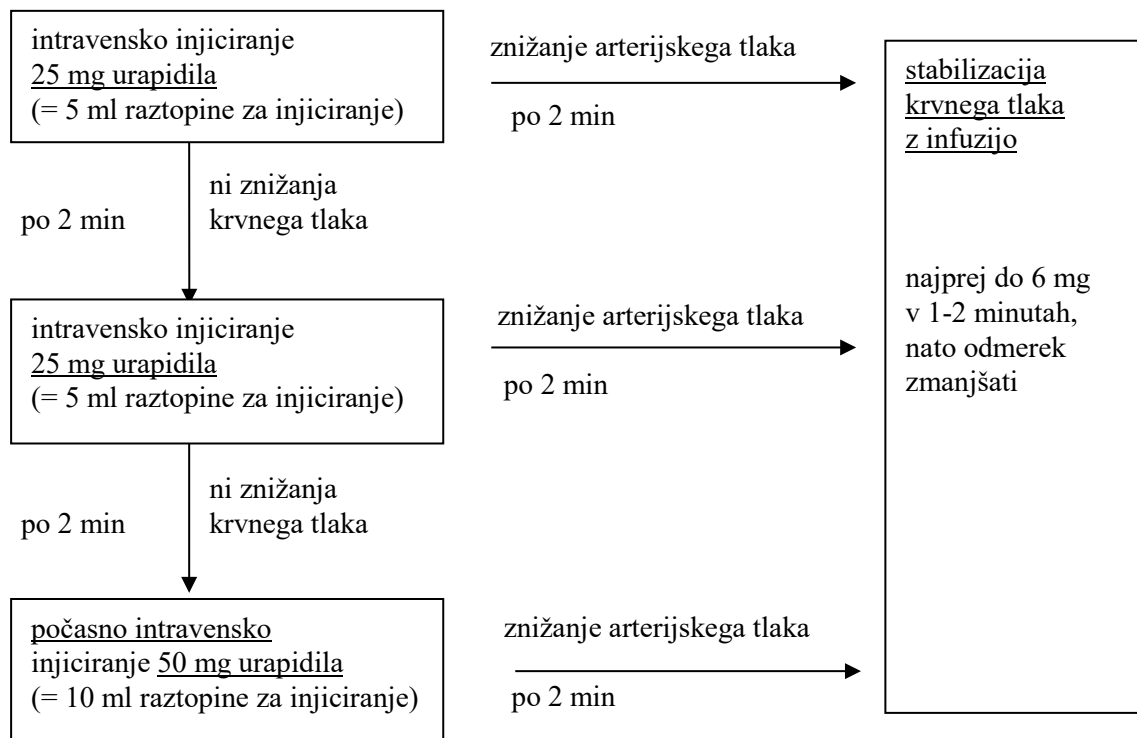
Hitrost kapljične infuzije je odvisna od individualnega odziva krvnega tlaka.

Priporočena začetna največja hitrost: 2 mg/min.

Vzdrževalni odmerek

V povprečju 9 mg/h, kar ustreza 250 mg urapidila v 500 ml infuzijske raztopine (1 mg = 44 kapljic = 2,2 ml).

Shema odmerjanja zdravila Ebrantil za kontrolirano znižanje krvnega tlaka med operacijo in po njej:



Kontinuirano infuzijo s perfuzorjem ali počasno intravensko infuzijo po kapljicah uporabljamo za vzdrževanje nivoja krvnega tlaka, ki smo ga dosegli z injekcijo.

Zdravilo Ebrantil injiciramo intravensko ali kot infuzijo ležečemu bolniku.

Posamezne ali ponavljajoče injekcije in infuzije so možne. Injekcije lahko kombiniramo s kapljično infuzijo.

Če je mogoče, po akutnem parenteralnem zdravljenju, nadaljujemo zdravljenje s peroralnim urapidilom ali z drugimi peroralnimi antihipertenzivi.

7-dnevno parenteralno antihipertenzivno zdravljenje se s toksikološkega vidika smatra za varno in ga običajno ni potrebno podaljševati. Parenteralno zdravljenje lahko ponovimo, če se krvni tlak ponovno zviša.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki:

Antihipertenzive je potrebno uporabljati previdno - zdravljenje začnemo z manjšimi odmerki, ker je občutljivost starejših za tovrstna zdravila pogosto spremenjena.

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic in/ali jeter:
Priporočljivo je zmanjšati odmerek zdravila Ebrantil.

Otroci

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Ebrantil pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino urapidil ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Ebrantil se ne sme uporabljati pri bolnikih z aortno istmično stenozo ali arteriovenskim šantom (razen pri hemodinamsko neaktivnem dializnem šantu).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna previdnost je potrebna med zdravljenjem z zdravilom Ebrantil pri:

- bolnikih z boleznimi srca zaradi mehanskih vzrokov, npr. z aortno ali mitralno stenozo, bolnikih s pljučno embolijo ali z okvaro delovanja srca zaradi obolenj osrčnika,
- otrocih, ker še ni na voljo ustreznih raziskav,
- bolnikih z motnjami v delovanju jeter,
- bolnikih z zmernimi in hudimi motnjami v delovanju ledvic,
- starejših,
- bolnikih hkrati zdravljenih s cimetidinom (glejte poglavje 4.5),
- bolnikih sočasno zdravljenih z zaviralci fosfodiesteraze-5.

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) in urapidila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Za zmanjšanje možnosti nastanka posturalne hipotenzije je potrebno pred začetkom zdravljenja z zaviralci fosfodiesteraze-5 zagotoviti stabilnost bolnika, ki se zdravi z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa.

Če je bil predhodno apliciran kateri koli drugi antihipertenziv, se urapidila ne sme uporabiti, dokler ne preteče dovolj časa, da učinki predhodnega zdravila/zdravil izzvenijo. Odmerek urapidila moramo ustrezno zmanjšati.

Prehitro znižanje krvnega tlaka lahko povzroči bradikardijo ali srčni zastoj.

Ebrantil 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje vsebuje 500 mg propilenglikola na 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, kar ustreza 100 mg propilenglikola na 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Ebrantil 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje vsebuje 1000 mg propilenglikola na 10 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, kar ustreza 100 mg propilenglikola na 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Propilenglikol ne kaže škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, lahko pa pride do ploda in našli so ga v materinem mleku. Zaradi tega se je treba o dajanju propilenglikola nosečnicam in doječim materam odločati individualno.

Pri bolnikih z oslABLJENO ledvično in jetrno funkcijo je potreben medicinski nadzor, ker so poročali o različnih neželenih učinkih, povezanih s propilenglikolom, kot so ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna ledvična odpoved in jetrna disfunkcija.

Zdravila ne uporabljajte pri otrocih mlajših od 5 let, razen na podlagi individualne ocene. Pri otrocih mlajših od 5 let, sočasno jemanje katerega koli substrata alkohol – dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke. Potrebno je klinično spremljanje.

Pri uporabi velikih odmerkov ali dolgotrajni uporabi so poročali o različnih neželenih učinkih, enakih kot pri intoksikaciji z alkoholom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hipotenzivni učinek zdravila Ebrantil je lahko močnejši, če bolnik istočasno jemlje zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, vazodilatatorje ali še kako drugo zdravilo za zniževanje krvnega tlaka. Dehidracija bolnika (zaradi diareje ali bruhanja) in alkohol prav tako lahko povečata učinek zdravila Ebrantil.

Zaradi nezadostnih izkušenj ne priporočamo kombinacije zdravila z zaviralci konvertaz (zaviralci ACE).

Istočasna uporaba cimetidina lahko zviša serumski nivo urapidila za 15%.

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) in urapidila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Klinične študije vpliva na moško in žensko plodnost niso bile izvedene. Predklinične študije so pokazale, da urapidil vpliva na plodnost pri živalih (glejte poglavje 5.3). Možnost tveganja za ljudi ni znana.

Nosečnost

Podatkov o uporabi urapidila pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Predklinične študije so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja pri živalih, a šele pri odmerkih, ki so ustrezno večji, kot je največji priporočeni odmerek za ljudi (glejte poglavje 5.3). Urapidil naj se ne uporablja med nosečnostjo, razen če je morebitna korist matere večja od morebitnega tveganja za zarodek. Uporaba urapidila ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se urapidil/presnovki izločajo v materino mleko, zaradi tega je treba med zdravljenjem z urapidilom prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi različnega reagiranja posameznikov lahko zdravilo Ebrantil vpliva na hitrost reagiranja in zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To se pojavi predvsem ob začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka, ob spremembi farmacevtske oblike zdravila in v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Večina sledečih neželenih učinkov je posledica hitrega znižanja krvnega tlaka, vendar izkušnje kažejo, da izginejo v nekaj minutah, celo pri kapljičnih infuzijah. Odvisno od resnosti neželenih učinkov, je potrebno presoditi o nadaljevanju zdravljenja.

V spodnji tabeli so neželeni učinki razvrščeni po naslednji klasifikaciji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Sistemske učinki					
Psihiatrične motnje				nemir	

Bolezni živčevja	vrtočlavičica; glavobol				
Srčne bolezni		palpitacije; tahikardija; bradikardija; stiskanje v prsni koši; dispneja			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			
Bolezni dihal, prsni koši in mediastinalnega prostora			kongestija nosne sluznice		
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje			
Bolezni kože in podkoži		hiperhidroza	preobčutljivi ost (srbenje, rdečica koži, eksantem)		angioedem urtikarija
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem		
Bolezni sečil				povečana nuja po uriniranju ali napredujoča urinarna inkontinenca	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost			
Preiskave		nereden srčni utrip		*znižanje števila trombocitov	

* V zelo redkih, posameznih primerih so v povezavi s peroralnim jemanjem urapidila opazili znižanje števila trombocitov. Z imunohistološkimi preiskavami niso mogli dokazati vzročne povezave z zdravljenjem z zdravilom Ebrantil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja

Cirkulatorni znaki:

vrtočlavlje, ortostatska hipotenzija in kolaps

Znaki osrednjega živčevja:

utrujenost in upočasnjene reakcije

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Pri močnem znižanju krvnega tlaka dvignemo bolniku noge in nadomestimo volumen. Če ti ukrepi ne zadoščajo počasi intravensko injiciramo vazokonstriktorje in nadzorujemo krvni tlak. V zelo redkih primerih je treba intravensko injicirati kateholamine (npr.: 0,5–1,0 mg adrenalina razredčenega do 10 ml s fiziološko raztopino).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiadrenergiki s perifernim delovanjem, zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: C02CA06

Urapidil znižuje sistolični in diastolični tlak z zmanjšanjem perifernega upora.

Srčna frekvenca ostaja v glavnem konstantna.

Minutni volumen srca se ne spremeni; minutni volumen srca, ki je zmanjšan zaradi visokega upora proti iztisu, se lahko poveča.

Mehanizem delovanja

Urapidil deluje centralno in periferno.

Periferno: urapidil zavira predvsem postsinaptične adrenergične receptorje alfa-1 in tako zavira vazokonstriktorno delovanje kateholaminov.

Centralno: urapidil vpliva na aktivnost vaskularnih centrov; preprečuje refleksno zvišanje tonusa simpatičnega živčnega sistema ali znižuje njegovo aktivnost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju 25 mg urapidila opazimo bifazni potek njegove koncentracije v krvi (začetna porazdelitvena in končna eliminacijska faza). Porazdelitvena faza ima biološki razpolovni čas ($t_{1/2}$) okrog 35 minut. Porazdelitveni volumen je 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg).

Biotransformacija

Urapidil se presnavlja predvsem v jetrih. Glavni presnovek je hidroksiliran urapidil na 4. mestu fenilnega obroča, ki nima opazne antihipertenzivne aktivnosti. O-demetiliran urapidilov presnovek ima enako biološko aktivnost kot urapidil, vendar ga je malo.

Izločanje

Urapidil in njegovi presnovki se pri človeku od 50-70% izplavljajo skozi ledvice; od tega je okoli 15% odmerka farmakološko aktivnega urapidila. Ostalo so presnovki, primarno neantihipertenzivni p-hidroksiliran urapidil, ki se izločajo z blatom.

Serumski razpolovni čas ($t_{1/2}$) po bolus injekciji je 2,7 h (1,8-3,9 h).

Vezava na plazemske beljakovine (humani serum) je in vitro 80%. Relativno nizka vezava urapidila na plazemske beljakovine je vzrok, da ni znano ali urapidil in zdravila, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine, medsebojno učinkujejo.

Pri starejših in pri bolnikih z zmanjšanim volumnom porazdelitve zaradi jetrnih oz. ledvičnih bolezni in z zmanjšanim očistkom (klirensom), je biološki razpolovni čas podaljšan.

Zdravilo prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in placento.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost, genotoksičnost in vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Urapidil ni imel genotoksičnih učinkov na bakterije (Amesov test, test gostitelja - host-mediated assay), na človeške limfocite in na metafazni test celic kostnega mozga miši. Test reparacije DNK podganjih hepatocitov je bil negativen.

Študije kancerogenosti na miših in podganah nad 18 in 24 mesecev niso dale podatkov, ki bi nakazovali na kancerogenost urapidila pri človeku.

Posebne študije na podganah in miših so pokazale, da urapidil zvišuje nivo prolaktina. Pri glodavcih zvišan prolaktin stimulira rast tkiva dojke. Na podlagi dostopnih informacij o mehanizmu delovanja, tega učinka ne moremo pričakovati pri človeku pri dajanju terapevtskih odmerkov. Tudi v kliničnih študijah tega učinka niso opazili.

Urapidil ni teratogen in nima vpliva na doječe podgane ali mladiče med in po obdobju dojenja. V predkliničnih študijah so ugotovili, da ima urapidil določen potencial, da zmanjša moško in žensko plodnost in povzroči embrio-fetalno smrtnost pri peroralnih odmerkih, ki pa so ustrezno večji, kot je največji priporočeni odmerek za ljudi. Zaradi različnosti živalskih vrst ni dokazov, da bi se lahko te spremembe pojavile pri človeku. V daljših kliničnih študijah niso pri ženskah ugotovili vpliva na pituitarni-gonadni sistem.

V toksikoloških študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in v študijah kronične toksičnosti urapidila so ugotovili podaljšanje estrusnega ciklusa pri samicah podgan in miši. Ni znano, ali so ti podatki pomembni tudi za ljudi.

Predklinični podatki o toksičnosti in/ali farmakoloških lastnostih

V predkliničnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so se pri podganah (odmerki do 300 mg/kg i.v.) in psih (odmerki do 75 mg/kg i.v.) pojavili simptomi, kot so sedacija, dispneja, mišična hipertenzija, ptoza, zmanjšana motorna aktivnost, znižanje temperature, tahikardija in znižan krvni tlak, ki pa so bili reverzibilni in so izzveneli v nekaj urah po odmerjanju. Pri podganah so v 4-tedenski študiji opazili podaljšanje estrusnega ciklusa.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol E1520
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat E339
natrijev hidrogenfosfat dihidrat E339
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Ebrantil 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje oziroma Ebrantil 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme mešati z alkalnimi injekcijami in infuzijskimi raztopinami, ker lahko pride zaradi kisle raztopine zdravila do zamotnitve ali pojava oborine.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravilo pripravljeno za uporabo je pri temperaturi do 25°C kemično in fizikalno stabilno več kot 50 ur. Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ebrantil 25 mg raztopina za injiciranje/infundiranje:
škatla s 5 ampulami iz brezbarvnega stekla s 5 ml raztopine.

Ebrantil 50 mg raztopina za injiciranje/infundiranje:
škatla s 5 ampulami iz brezbarvnega stekla z 10 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00522/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. oktober 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 06. november 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.7.2021