

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ebrantil 30
Ebrantil 60
tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Ebrantil 30 obsahuje 30 mg urapidilu.
Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Ebrantil 60 obsahuje 60 mg urapidilu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

Ebrantil 30: tvrdé kapsuly žltej farby s nápisom Ebr 30.
Ebrantil 60: tvrdé kapsuly ružovej a červenej farby s nápisom Ebr 60.

4. KLINICKE ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčané dávkovanie:

Pre postupné znižovanie krvného tlaku sa odporúča začať liečbu dávkou 30 mg urapidilu dvakrát denne (zodpovedá dávke 30 mg urapidilu dvakrát denne).

Ak je potrebné dosiahnuť zníženie krvného tlaku rýchlejšie, môže sa liečba začať dávkou 60 mg urapidilu dvakrát denne (zodpovedá dávke 60 mg urapidilu dvakrát denne).

Dávka môže byť postupne prispôbená individuálnym požiadavkám jednotlivca. Rozsah udržiavacej dávky je 60 - 180 mg urapidilu denne v dvoch rozdelených dávkach.

Všeobecné informácie:

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa majú užiť s ranným a večerným jedlom a majú sa zapíť malým množstvom vody.

Kapsuly urapidilu s predĺženým uvoľňovaním sú vhodné na dlhodobé užívanie. Liečba hypertenzie týmto liekom si vyžaduje pravidelné lekárske kontroly.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné znížiť dávku urapidilu.

Porucha funkcie obličiek.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, môže byť počas dlhodobej liečby kapsulami urapidilu s predĺženým uvoľňovaním potrebné zníženie dávky

Starší pacienti

Počas dlhodobej liečby kapsulami urapidilu s predĺženým uvoľňovaním u starších pacientov môže byť potrebné zníženie dávky .

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť (alergia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom

- so zlyhaním srdca, ktoré je spôsobené funkčnou poruchou mechanického pôvodu (napr. stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne), pľúcnou embóliou alebo poruchou srdcovej činnosti v dôsledku ochorenia perikardu
- u detí, pretože sa neuskutočnili žiadne štúdie v tejto skupine
- 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)

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Urapidil je alfaadrenergný blokátor a preto sa bežne nepoužíva v prvej línii liečby hypertenzie.

Príliš rýchly pokles krvného tlaku môže viesť k bradykardii alebo k zastaveniu srdca.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným užívaním alfa-adrenergných blokátorov, vazodilatancií a ďalších antihypertenzív, stavmi spojenými s hypovolémiou (hnačka, zvracanie) a s alkoholom.

Súbežné užívanie cimetidínu môže zvýšiť sérové hladiny urapidilu o 15 %.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by potvrdili vplyv liečby urapidilom na ženskú a mužskú plodnosť. Štúdie na zvieratách preukázali vplyv urapidilu na ich plodnosť (pozri časť 5.3), ale jeho vplyv na plodnosť u ľudí nie je známy.

Gravidita

Nie je k dispozícii dostatok informácií o používaní urapidilu počas gravidity.

Štúdie uskutočnené na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu urapidilu v dávkach niekoľkonásobne prevyšujúcich maximálne dávky u ľudí (pozri časť 5.3) Jeho použitie sa neodporúča

počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre plod . U žien vo fertílnom veku, ktoré neužívajú účinnú antikoncepciu sa použitie urapidilu neodporúča

Dojčenie

Vzhľadom na chýbajúce údaje o vylučovaní urapidilu do materského mlieka, počas liečby urapidilom matky nemajú dojčiť.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Odpovede na liečbu sa vyznačujú interindividuálnou variabilitou, aj keď sa liek užije v súlade s odporúčaním. Urapidil môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. To platí najmä na začiatku liečby, pri zmene liečby a v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie sú uvedené nižšie. Frekvencie sú definované ako:

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)

Psychické poruchy

- menej časté: poruchy spánku

- veľmi zriedkavé: roztržitosť

Poruchy nervového systému

- časté: závrat, bolesť hlavy

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- menej časté: palpitácie, tachykardia, bradykardia, pocit tlaku na hrudníku, bolesť na hrudníku (podobné ťažkosti ako pri angíne pectoris)

Poruchy ciev

-menej časté: pokles krvného tlaku pri zmene polohy tela, napr. pri vstávaní z ležiacej polohy (ortostatická hypotenzia)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- menej časté: únava

- veľmi zriedkavé: opuchy v dôsledku zvýšeného zadržiavania vody

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

_menej časté: nazálna kongescia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- časté: nauzea

- menej časté: sucho v ústach, vracanie, hnačka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- neznáme: angioedém, žihľavka

- menej časté: precitlivenosť ako pruritus, sčervenanie kože, vyrážky

Poruchy obličiek a močových ciest

- veľmi zriedkavé: zhoršenie inkontinencie moču, zvýšené nutkanie na močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- veľmi zriedkavé: priapizmus

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- veľmi zriedkavé: reverzibilné zvýšenie pečeneových enzýmov; trombocytopenia (zníženie počtu krvných doštičiek)

Veľmi zriedkavo bolo pozorované zníženie počtu krvných doštičiek v časovej súvislosti s užívaním urapidilu 30/60/90 mg, aj keď príčinná súvislosť s liečbou urapidilom nebola imunohematologickými vyšetreniami dokázaná.

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

- cirkulačné príznaky: závrat, porucha ortostatickej regulácie, kolaps
- príznaky centrálného nervového systému: únava, spomalená reakčná rýchlosť

Liečba

Neprimeranú reakciu na antihypertenznú liečbu možno zväčša zvládnuť pomocou elevácie dolných končatín a náhradou telesných tekutín.

V prípade, že uvedené opatrenia nie sú postačujúce, treba podať pomaly intravenózne lieky s vazokonstrikčným účinkom za stáleho monitorovania krvného tlaku.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch je potrebná intravenózna injekcia katecholamínov (adrenalin 0,5-1,0 mg v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného).

Urapidil nemá potenciál pre zneužívanie a nevzniká závislosť od lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzívum – antagonist a alfa₁-adrenergických receptorov. ,

ATC skupina: C02C A06

Mechanizmus účinku

Urapidil vedie k zníženiu systolického a diastolického krvného tlaku znížením periférnej rezistencie. Tepová frekvencia zostáva viac-menej konštantná. Srdcový výdaj zostáva nezmenený; srdcový výdaj, ktorý je znížený v dôsledku afterloadu, sa môže zvýšiť.

Urapidil je antihypertenzívum s periférnym (priamo na cievy) aj centrálnym účinkom (ovplyvnenie centrálnych regulačných mechanizmov).

Periférny účinok spočíva v blokáde postsynaptických alfa₁-receptorov, ktorej následkom je inhibícia vazokonstrikčných účinkov katecholamínov a vazodilatácia periférnych ciiev.

Centrálna urapidil moduluje aktivitu regulačných centier cirkulácie, zabraňuje tak zvýšeniu tonusu sympatiku, resp. zvýšený tonus sympatiku znižuje. Tento účinok je spôsobený stimuláciou 5-HT_{1A} receptorov v predĺženej mieche.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej aplikácii sa vstrebáva až 80 - 90 % urapidilu v gastrointestinálnom trakte. Maximálna koncentrácia v sére sa dosiahne do 4 až 6 hodín po podaní, biologický polčas rozpadu v plazme je približne 4,7 hod (3,3 - 7,6 hod). Relatívna biologická dostupnosť u lieku s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s perorálne podávaným roztokom je 92 (83 až 103) %. Absolútna biologická dostupnosť u lieku s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s perorálne podávaným roztokom je štandardne 72 (63 - 80) %.

Po intravenóznom podaní 25 mg urapidilu je pozorovaný dvojfázový nárast koncentrácie urapidilu v krvi (inicializačná distribučná fáza, terminálna eliminačná fáza). Polčas distribučnej fázy je približne 35 minút. Distribučný objem je 0,8 l/kg (0,6 až 1,2 l/kg). Sérový polčas po intravenózne injekcii je 2,7 hod (1,8 – 3,9 hod),

Väzba urapidilu na plazmatické bielkoviny (ľudské sérum) *in vitro* je 80 %. Toto relatívne nízke množstvo urapidilu v plazmatických bielkovinách vysvetľuje fakt, prečo doteraz nie sú známe interakcie medzi urapidilom a liekmi so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny.

Distribúcia

Distribučný objem je 0,77 l/kg telesnej hmotnosti. Látka prechádza hematoencefalickým bariérou a preniká do placenty.

Biotransformácia

Urapidil sa metabolizuje prevažne v pečeni. Hlavným metabolitom je urapidil hydroxylovaný v polohe 4 fentanylového kruhu, ktorý nemá výraznú antihypertenznú aktivitu. Metabolit O- demetylurapidil má rovnakú biologickú aktivitu, ale je k dispozícii len v malých množstvách.

Eliminácia

Eliminácia urapidilu a jeho metabolitov sa až na 50 - 70 % sa uskutočňuje obličkami, z toho asi 15 % je farmakologicky aktívny urapidil. Zvyšok, predovšetkým antihypertenzne neaktívny p-hydroxyurapidil je vylučovaný stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie pečene a pacienti poruchou funkcie obličiek

U starších pacientov a u pacientov s pokročilou cirhózou a /alebo so zlyhávaním obličiek sa distribučný objem a klírens znižujú a plazmatický polčas je dlhší.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kancerogenita, mutagenita, zhoršenie plodnosti

V štúdiách s baktériami (Amesov test, host mediated test), s ľudskými lymfocytami a v kostnej dreni pri metafázovom teste u myší urapidil nepreukázal žiadne mutagénne vlastnosti. DNA opravný test v hepatocytoch u potkanov bol negatívny.

Počas viac ako 18 až 24 mesiacov trvajúcej štúdie kancerogenity u myší a potkanov neboli získané žiadne informácie o onkogénnom potenciále relevantné pre človeka. Špeciálne štúdie na potkanoch a myšiach preukázali, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktínu, ktorý u hlodavcov stimuluje rast prsného tkaniva. Na základe dostupných informácií o mechanizme účinku tohto efektu, sa výskyt tohto javu u ľudí po podaní terapeutických dávok nepredpokladá a nebol pozorovaný ani v klinických štúdiách.

Urapidil nie je teratogénny, nemá žiadny vplyv na dojčiacu potkany alebo potomstvo počas laktácie a neskôr po ich odstavení. Urapidil má určitý potenciál na zníženie mužskej a ženskej fertility, ako aj na

indukciu embryu-fetálnej mortality pri perorálnych dávkach považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu dávku u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

V štúdiách reprodukcie a chronickej toxicity bolo pozorované predĺženie estrálneho cyklu u samíc potkanov a myší. Vplyv na ľudskú populáciu nie je známy.

Toxikológia a farmakológia u zvierat

Štúdie toxicity po opakovanom podaní na zvieratách nepreukázali žiadnu letalitu až po najvyššie testované dávky (300 mg / kg). Nálezy ako sedácia, znížená motorická aktivita, dyspnoe, zvýšená srdcová frekvencia, pokles krvného tlaku a svalová hypertónia boli reverzibilné v priebehu niekoľkých hodín po podaní.

Štúdie chronickej perorálnej toxicity po opakovanom podávaní u zvierat v dávkach do 250 mg / kg odhalili nálezy ako sedácia, predĺženie estrálneho cyklu, hypersalivácia a tremor pri vysokých dávkach.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ebrantil 30

Náplň kapsuly:

želatína

oxid titaničitý(E 171

žltý oxid železitý (E 172)

čistená voda.

Obal kapsuly:

sacharóza

kukurličný škrob

čistená voda

kyselina fumarová

kyselina stearová

mastenec

hypromelóza

ftalát hydroxymetylpropylcelulózy

etylcelulóza

dietylftalát

metakrylátový kopolymér (Eudragit S)

čierny atrament (šlak, propylénglykol, čierny oxid železitý E 172, hydroxid amónny).

Ebrantil 60

Náplň kapsuly:

želatína

erytrozín (E 127)

oxid titaničitý(E 171)

indigokarmín (E 132)

červený oxid železitý (E 172)

čistená voda.

Obal kapsuly:

sacharóza
kukuričný škrob,
čistená voda
kyselina fumarová
kyselina stearová
mastenec
hypromelóza
ftalát hydroxymetylpropylcelulózy
etylcelulóza
dietylftalát
metakrylátový kopolymér (Eudragit S)
čierny atrament (šelak , čierny oxid železitý E 171, propylénglykol, hydroxid amónny).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v suchu pri teplote do 25 °C v pôvodnom vnútornom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PE/HD fľaša s PE/LD uzáverom a s vysúšadlom silikagélom.
Balenie obsahuje 20 tvrdých kapsúl s postupným uvoľňovaním.
Balenie obsahuje 50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním.
Balenie obsahuje 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním.
Nemocničné balenie obsahuje 500 (10 x 50) tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Ebrantil 30: 58/0118/85-CS

Ebrantil 60: 58/0560/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. marca 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022