

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EBRANTIL i.v. 25
EBRANTIL i.v. 50
injekčný a infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

EBRANTIL i.v. 25
Každá 5 ml ampulka obsahuje 27,35 mg urapidiliumchloridu, čo zodpovedá 25 mg urapidilu.

EBRANTIL i.v. 50
Každá 10 ml ampulka obsahuje 54,70 mg urapidiliumchloridu, čo zodpovedá 50 mg urapidilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

EBRANTIL i.v. 25
Každá 5 ml ampulka obsahuje 500 mg propylénglykolu.
Jeden ml obsahuje 100 mg propylénglykolu.

EBRANTIL i.v. 50
Každá 10 ml ampulka obsahuje 1000 mg propylénglykolu.
Jeden ml obsahuje 100 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný a infúzny roztok.
Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKE ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Hypertenzná kríza/ závažná alebo veľmi závažná forma hypertenzie/ refraktérna hypertenzia
- Kontrolovaná hypotenzia počas náhleho vzostupu krvného tlaku počas, a/alebo po chirurgickom zákroku

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

- Hypertenzná kríza, závažná alebo veľmi závažná forma hypertenzie, refraktérna hypertenzia

1. Intravenózna injekcia
10-50 mg urapidilu (EBRANTIL i.v. 25) sa podá pomaly intravenózne za súčasného monitorovania krvného tlaku. V závislosti od reakcie, aplikáciu je možné zopakovať.

2. Intravenózna infúzia alebo kontinuálna infúzia pomocou perfúzora.

Príprava roztokov:

- infúzia: 250 mg urapidilu sa pridá do 500 ml roztoku (fyziologický roztok, 5 % alebo 10 % roztok glukózy)
- perfúzor: 100 mg urapidilu sa pridá do 50 ml roztoku (fyziologický roztok, 5 % alebo 10 % roztok glukózy). Maximálna odporúčaná rýchlosť infúzie je 4 mg urapidilu na ml infúzneho roztoku. Odkvapkovácia rýchlosť závisí od individuálnej hodnoty výšky krvného tlaku.

Maximálna odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie je 2 mg/min (1 ml/min). Ak je zníženie krvného tlaku dostatočné, v liečbe sa pokračuje udržiavacou dávkou.

Rýchlosť podania má byť 9 mg/h, čo zodpovedá 250 mg urapidilu v 500 ml infúzneho roztoku (1 mg=44 kvapiek= 2,2 ml).

Pri liečbe hypertenznej krízy sa má dávka nastaviť takým spôsobom, aby pokles krvného tlaku nebol vyšší ako 25 % pôvodnej hodnoty 1 hodinu po začatí liečby. Veľmi rýchly pokles krvného tlaku môže spôsobiť srdcovú, mozgovú alebo obličkovú ischémiu.

- **Kontrolovaná hypotenzia počas náhleho vzostupu krvného tlaku počas, a/alebo po chirurgickom zákroku**

Kontinuálna infúzia perfúzorom alebo infúznou aplikáciou sa používa na udržiavanie požadovaného krvného tlaku dosiahnutého injekčnou aplikáciou.

Dávkovacia schéma:

Úvodná liečba

1. Intravenózna injekcia:

25 mg urapidilu (= 5 ml injekčného roztoku) sa podá počas 20 sekúnd. Ak je zníženie krvného tlaku po 2 minútach dostatočné, v liečbe sa pokračuje udržiavacou dávkou. Ak zníženie krvného tlaku nie je dostatočné po 5 minútach, aplikáciu treba zopakovať (1 ampulka 25 mg urapidilu sa podá počas 20 sekúnd).

Ak dostatočné zníženie krvného tlaku nastane po 2 minútach, aplikuje sa udržiavacia dávka. Ak k dostatočnému zníženiu krvného tlaku nedôjde po 5 minútach, podá sa 50 mg urapidilu (10 ml injekčného roztoku) počas 20 sekúnd. Ak je zníženie krvného tlaku po 2 minútach dostatočné, v liečbe sa pokračuje udržiavacou dávkou.

2. Intravenózna infúzia (stabilizácia krvného tlaku):

Inicializačná rýchlosť infúzie má byť maximálne 6 mg/1-2 min., následne znižovať. Aplikácia perfúzorom:

- prietoková rýchlosť má byť 6 mg/min (264 kvapiek: 3 ml/min)

Príprava roztokov:

- infúzia: 250 mg urapidilu sa pridá do 500 ml roztoku (fyziologický roztok, 5 % alebo 10 % roztok glukózy)
- perfúzor: 100 mg urapidilu sa pridá do 50 ml roztoku (fyziologický roztok, 5 % alebo 10 % roztok glukózy)

Všeobecné informácie

EBRANTIL i.v. sa podáva pacientovi v ľahu, vnútrožilovo formou injekcie alebo infúzie. Podanie lieku môže byť jednorazové alebo opakované, injekčné podanie možno kombinovať s následnou infúziou. Počas liečby sa má monitorovať tlak krvi a ďalšie vitálne funkcie. Je možné, aby sa po akútnej parenterálnej liečbe pokračovalo liečbou kapsulami urapidilu s predĺženým uvoľňovaním (odporúčaná dávka 60 mg dvakrát denne) alebo inými antihypertenzívami. Z dostupných toxikologických štúdií zameraných na vzťah k trvaniu liečby vyplýva, že maximálna dĺžka intravenózne liečby urapidilom je 7 dní. Parenterálna liečba sa môže v prípade výskytu vysokého krvného tlaku zopakovať

Urapidil sa podáva intravenózne pacientovi do chrbta. Kombinácia infúznej a injekčnej formy je možná.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Starší pacienti

Antihypertenzíva sa musia používať u starších pacientov s opatnosťou a podávať nižšie počiatkové dávky vzhľadom na časté zmeny citlivosti starších pacientov na liečbu tohto typu.

4.3 Kontraindikácie

- známa precitlivosť (alergia) na urapidil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- stenóza istmu aorty, artériovenózný skrat (s výnimkou dialyzačného skratu, ktorý je hemodynamicky nevýznamný)

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 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).

Tento liek obsahuje 100 mg propylénglykolu v 1 ml injekčného roztoku.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa vyžaduje klinické sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce účinky pripisované propylénglykolu, ako sú napr. renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne zlyhanie obličiek a pečeneová dysfunkcia.

Aj keď nebolo preukázané, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú alebo vývojovú toxicitu u zvierat alebo ľudí, môže sa dostať do plodu a bol objavený v mlieku. V dôsledku tohto má byť podávanie propylénglykolu gravidným alebo dojčiacim pacientkam posudzované individuálne.

V prípade, že sa iný liek s antihypertenzným účinkom podá skôr, injekcia s urapidilom sa môže následne podať až po určitom čase, kedy účinok predchádzajúceho antihypertenzívneho lieku odznie a je potrebné dávku zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

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

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

Ebrantil i.v. obsahuje menej ako 1 mmol (zodpovedá <23 mg) sodíka v 1 ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzný účinok urapidilu môže byť zosilnený súbežným užívaním alfa-adrenergických blokátorov, vazodilatancií a ďalších antihypertenzív, stavmi spojenými s hypovolémiou (hnačka, vracanie) 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 fertílno m 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 Ovplyvnenie 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

Väčšina nežiaducich účinkov býva spôsobená veľmi rýchlym poklesom krvného tlaku a vo väčšine prípadov po niekoľkých minútach, ešte počas kvapkovej infúzie spontánne vymizne. V závislosti od závažnosti nežiaducich účinkov sa musí uvažovať o prerušení liečby.

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:

- veľmi zriedkavé: roztržitosť

Poruchy nervového systému:

- časté: závrat, bolesť hlavy

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- menej časté: palpitácie, tachykardia, bradykardia, pocit tlaku na hrudi (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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- zriedkavé: nazálna kongescia

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- časté: nauzea
- menej časté: vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

- menej časté: hyperhidróza
- neznáme: angioedém, žihľavka
- zriedkavé: reakcie precitlivenosti ako pruritus, sčervenanie kože, exantém

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- zriedkavé: priapizmus

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- veľmi zriedkavé: trombocytopenia

Veľmi zriedkavé bolo pozorovanie zníženia počtu krvných doštičiek v časovej súvislosti od užívania urapidilu 30/60/90 mg, aj keď príčinná súvislosť s liečbou urapidilom nebola imunohematologickými vyšetreniami dokázaná.

- menej časté: nepravidelné búšenie srdca

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: závraty, 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 užívania a nevzniká závislosť od lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzívum - antagonist a α_1 -adrenergických receptorov.

ATC skupina: C02CA06

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 ciev.

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.

Klinické štúdie

V niekoľkých štúdiách sa preukázalo, že u pacientov s ochorením pľúc, chronickým respiračným zlyhaním (hypoxia a hyperkapnia) a sekundárnou pľúcnou hypertenziou mal urapidil vazodilatačný účinok na pľúcnu cirkuláciu. Nemá negatívny vplyv na ventilačnú funkciu, bronchoreaktivitu ani na výmenu plynov.

Keď je zvýšená pľúčna rezistencia, jej pokles po podanej dávke urapidilu je vyšší ako pokles celkovej periférnej rezistencie.

Nezistilo sa zosilnenie bronchospazmu, nezvyšuje sa sekrécia renínu a aldosterónu. Nepozoroval sa účinok prvej dávky, tachyfyllaxia, ani spontánne reakcie.

V klinických štúdiách urapidil nemenil rovnováhu vody/elektrolytov, metabolizmus lipidov, toleranciu k cukrom, pečenej a obličkovej funkcie a/alebo hematologické parametre.

Štúdie z oblasti neurochirurgie preukázali, že počas i.v. aplikácie urapidilu nedochádza k zvýšeniu vnútroľbového tlaku, ani k žiadnym interferenciám s vnútroľbovými hemodynamickými parametrami.

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 inžekcii 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 hematoencefalickou 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 anitihypertenznú 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 antihypertenzívne neaktívny p- hydroxyurapidil je vylučovaný stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie pečene a pacienti s 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 myši 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 myši 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 dojčiacie potkany alebo potomstvo počas laktácie a neskôr po ich odstavení. Urapidil má určitý potenciál na zníženie mužskej a ženskej fertility, ako aj na indukciu embryo-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 myši. 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

propylénglykol

dihydrogenfosforečnan sodný
hydrogenfosforečnan sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

EBRANTIL i.v. sa nesmie miešať s alkalickými injekčnými a infúznymi roztokmi. Vzhľadom na kyslé pH injekčného roztoku môže dochádzať k vzniku zákalu alebo vyzrážaniu.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky OPC (one point cut) z bezfarebného skla, triedy 1 Ph.Eur.

EBRANTIL i.v. 25: 5 ampuliek po 5 ml, 50 ampuliek (10x5) po 5ml (nemocničné balenie)

EBRANTIL i.v. 50: 5 ampuliek po 10 ml, 50 ampuliek (10x5) po 5ml (nemocničné balenie)

6.6 Špeciálne opatrenia na iné zaobchádzanie s liekom

Na intravenóznou injekciu a infúziu.

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného lieku bola preukázaná po viac ako 50 hodinách pri teplote od 15 do 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený liek použiť okamžite.

Ak nie je pripravený liek použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú na zodpovednosť používateľa.

7. DRŽITEL ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EBRANTIL i.v. 25: 58/0119/85-CS

EBRANTIL i.v. 50: 58/0561/12-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE /PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. marca 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. októbra 2006

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

08/2022