

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. Název přípravku

Ebrantil i.v. 25

Ebrantil i.v. 50

Injekční roztok

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Ebrantil i.v. 25

5 ml injekčního roztoku obsahuje

Urapidili hydrochloridum 27,35 mg, což odpovídá urapidilum 25 mg

Ebrantil i.v. 50

10 ml injekčního roztoku obsahuje

Urapidili hydrochloridum 54,70 mg, což odpovídá urapidilum 50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. Léková forma

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenzní krize, těžké, respektive velmi těžké formy hypertenze, hypertenze rezistentní na běžnou terapii.

Kontrolované snižování krevního tlaku u hypertenzních pacientů při operaci nebo v pooperačním údobí.

4.2 Dávkování a způsob podání

-Hypertenzní krize, těžké, respektive velmi těžké formy hypertenze a hypertenze rezistentní na běžnou terapii:

1. intravenózní injekce

Injekčně se podává zvolna 10-50 mg urapidilu i.v. za stálé kontroly krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je možno očekávat během 5 minut po podání. Podání přípravku Ebrantil i.v. 25 nebo Ebrantil i.v. 50 lze podle výše krevního tlaku zopakovat.

2. Pomalá intravenózní infúze nebo kontinuální infúze pomocí perfúzoru.

Infúze, která se používá k udržení poklesu krevního tlaku dosaženého podáním injekce Ebrantilu, se připravuje následujícím způsobem:

k 500 ml kompatibilního roztoku, např. fyziologickému roztoku, 5 nebo 10% roztoku glukosy

se přidá obvykle 250 mg urapidilu (10 ampulí Ebrantil i.v. 25, odpovídá 5 ampulím Ebrantil i.v. 50).

Při použití perfuzoru se natáhne do injekční stříkačky s perfuzorem 20 ml injekčního roztoku (= 100 mg urapidilu) a zředí se kompatibilním roztokem (viz výše) až na objem 50 ml.

Nejvyšší kompatibilní množství jsou 4 mg urapidilu na 1 ml infúzního roztoku.

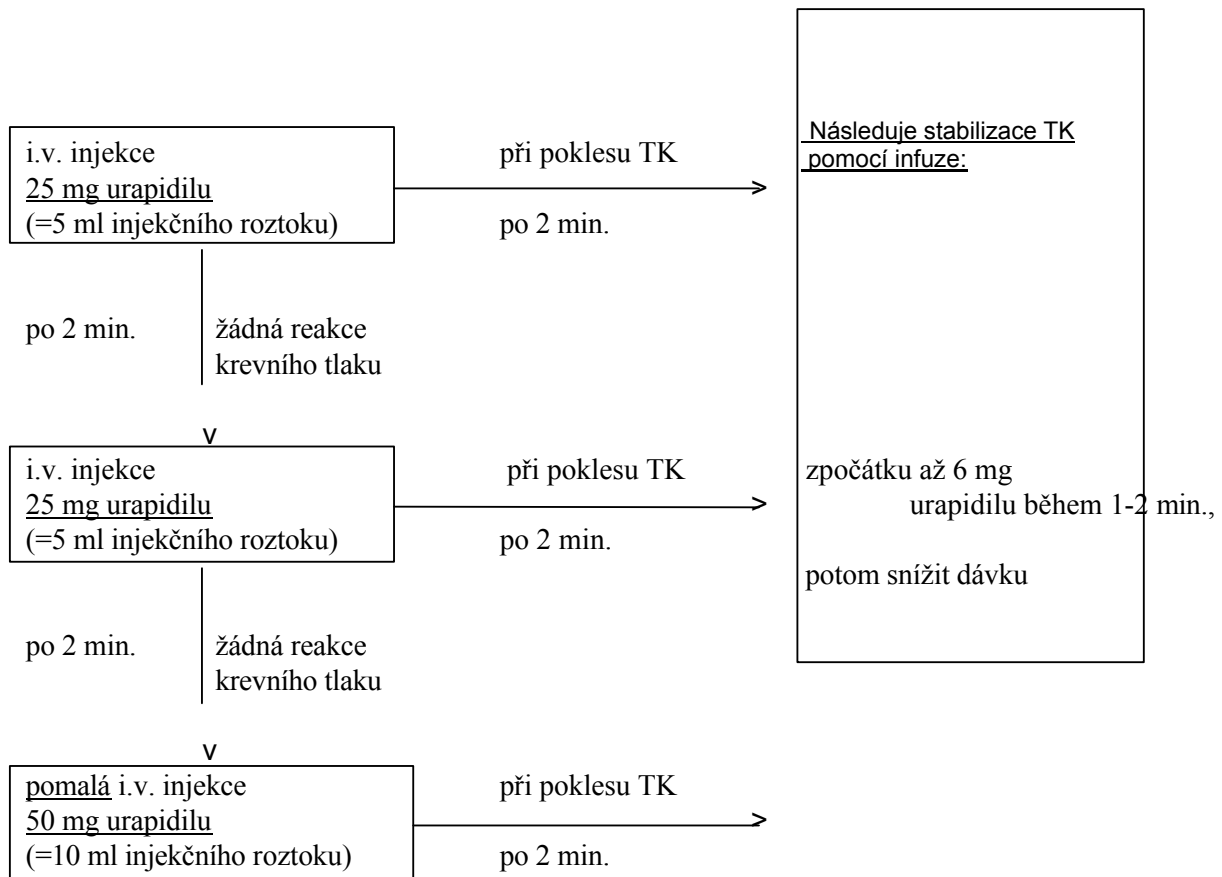
Rychlost podávání

Rychlost podávání volíme podle individuální reakce krevního tlaku. Počáteční doporučená rychlost jsou 2 mg/min.

Udržovací dávka

V průměru 9 mg/hod, vztaženo na 250 mg urapidilu v 500 ml infúzního roztoku, což odpovídá 1 mg = 44 kapek = 2,2 ml infúzního roztoku.

- *Kontrolované snižování krevního tlaku u hypertenzních pacientů při operaci nebo po ní*
Viz dávkovací schéma:



Pro udržení poklesu krevního tlaku po injekčním podání Ebrantilu se používají infúze, buď pomocí perfúzoru nebo formou dlouhodobé infúze - viz bod 4.2 – část 2.

Ebrantil i.v. 25 a Ebrantil i.v. 50 se podávají ležícímu pacientovi formou intravenózní injekce nebo infúze.

Přípravek se aplikuje formou jednorázové nebo opakované injekce nebo infúze. Injekce lze kombinovat s následnou infúzí.

Z parenterální akutní terapie je možné přejít na dlouhodobé podávání přípravku Ebrantil tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním (doporučená počáteční dávka 2 x denně 60 mg) nebo na jiné perorálně podávané antihypertenzivum.

Z toxikologického hlediska je bezpečná 7-denní aplikace, její délka nebývá při parenterální antihypertenzní léčbě většinou překročena. Parenterální léčbu je při opětovném vzestupu tlaku možné zopakovat.

Specifické skupiny pacientů:

U starších pacientů je třeba přistupovat k podávání antihypertenziv se zvýšenou opatrností a na počátku léčby je podávat v nižších dávkách, protože citlivost vůči těmto přípravkům bývá v těchto případech často změněná.

U pacientů s renálními a/nebo jaterními poruchami může vzniknout potřeba snížení dávky Ebrantilu i.v. 25 mg/50 mg.

4.3 Kontraindikace

Přípravky Ebrantil i.v. 25 a 50 se nesmí podávat při přecitlivělosti na urapidil nebo pomocné látky obsažené v přípravku, u koarktace aorty, AV zkratu (vyjma dialyzačního zkratu, který je hemodynamicky neúčinný), při aortální stenóze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláště pečlivý dohled je nutný u pacientů:

- se srdečním selháním způsobeným funkčním poškozením mechanického původu, např. stenózou aortální či mitrální chlopně, pulmonální embolií, nebo poruchou srdeční akce z důvodu onemocnění perikardu
- u dětí, jelikož nejsou k dispozici příslušné studie
- u pacientů s poruchami jaterních funkcí
- u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin
- u starších pacientů
- u pacientů, kteří jsou současně léčeni cimetidinem (viz bod 4.5).

Jestliže před přípravky Ebrantil i.v. 25 nebo Ebrantil i.v. 50 bylo podáváno jiné antihypertenzivum, je třeba vyčkat dostatečně dlouho na nástup jeho účinku. Dávkování Ebrantilu i.v. 25 nebo 50 je třeba odpovídajícím způsobem zredukovat.

Prudký pokles krevního tlaku by mohl vyvolat bradykardii nebo zástavu srdce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní účinek Ebrantilu i.v. 25 nebo Ebrantilu i.v. 50 může být zesílen současným užíváním blokátorů alfa-adrenergických receptorů, vasodilatancií a jiných antihypertenziv, nedostatečným objemem tekutin (např. průjem, zvracení) a alkoholem.

Při současném podávání cimetidinu je třeba počítat se zvýšením sérového maxima urapidilu o 15%.

Jelikož dosud neexistují dostatečné údaje o kombinované léčbě s ACE inhibitory, tato léčba se v současné době nedoporučuje.

4.6 Těhotenství a kojení

Ebrantil i.v. se smí v těhotenství podávat pouze v naléhavých případech, protože doposud nejsou k dispozici zkušenosti týkající se bezpečnosti podávání v prvním a druhém trimestru a pouze nedostačující zkušenosti pro třetí trimestr gravidity. Studie na zvířecích modelech neodhalily žádné známky mutagenního, embrotoxického nebo fetotoxického potenciálu.

Ebrantil i.v. 25 a Ebrantil i.v. 50 nesmí být podávány v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Z důvodu rozdílné individuální odpovědi může Ebrantil i.v. 25/50 ovlivnit schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat bez pevné opory, i když je používán dle pokynů. Týká se to hlavně období začátku léčby, změny dávkování, změny přípravku a v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 10\%$), časté ($\geq 1\% - < 10\%$), méně časté ($\geq 0,1\% - < 1\%$), vzácné ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), velmi vzácné včetně ojedinělých případů ($< 0,01\%$)

Většina nežádoucích účinků je způsobena náhlým poklesem krevního tlaku, ale dle zkušeností vymizí během několika minut i během dlouhodobé infúze; v závislosti na závažnosti nežádoucích účinků musí být uvažováno ukončení léčby.

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace, tachykardie, bradykardie, angina pectoris a dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: nevolnost.

Méně časté: zvracení.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: únava

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Méně časté: srdeční arytmie

Velmi vzácné: snížení počtu trombocytů bylo pozorováno v časové souvislosti s užitím perorálního urapidilu, ačkoli příčinná souvislost s léčbou urapidilem nemohla být určena např. imunohepatologickými vyšetřeními.

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolesti hlavy.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: neklid

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Vzácné: priapismus

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: nasální kongesce

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: profúzní pocení

Vzácné: alergické reakce jako svědění, zčervenání pokožky, exanthem

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování

- oběhové symptomy:

závratě, posturální snížení krevního tlaku, kolaps

Symptomy v oblasti centrálního nervového systému:

únava a snížení reakční rychlosti.

Léčba v případě předávkování

Nadměrný pokles krevního tlaku může být zmírněn zvednutím nohou a doplňováním objemu. Pokud jsou tyto prostředky nedostatečné, mohou být podány pomalou i.v. injekcí vazokonstrikční látky při monitorování krevního tlaku.

Ve velmi vzácných případech je nutná intravenózní injekce katecholaminů (např. adrenalin, 0.5-1.0 mg naředěný 10 ml fyziologického roztoku).

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypotenziva

ATC kód: C02C A06

Urapidil vyvolává vyvážený pokles systolického a diastolického krevního tlaku na základě snížení periferního odporu.

Srdeční frekvence zůstává konstantní.

Srdeční objem se nemění. Následkem vyššího afterload se může snížený srdeční objem zvýšit.

Mechanismus účinku

Urapidil má centrální i periferní účinek.

Na periférii blokuje urapidil převážně postsynaptické alfa-1-receptory a inhibuje tak vazokonstrikční působení katecholaminů.

Centrálně moduluje urapidil aktivitu oběhových regulačních center; na základě toho je blokován reflektorický vzestup tonu sympatiku nebo dochází k jeho snižování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetika

Po intravenózním podání 25 mg urapidilu je pozorován dvojfázový průběh (iniciální distribuční fáze, terminální eliminační fáze) koncentrace v krvi. Distribuční fáze má poločas asi 35 minut. Distribuční objem je 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg). Sérový poločas po intravenózní bolusové injekci je 2,7 h (1,8-3,9 h).

Vazba urapidilu (v lidském séru) na proteiny krevní plazmy je asi 80%. Tato relativně nízká vazba na proteiny by mohla objasňovat, proč dosud nebyly zaznamenány interakce urapidilu s léky, které mají vysokou vazbu na proteiny krevní plazmy. Látka prostupuje hemato-encefalickou bariérou a prochází placentou.

- Metabolismus

Urapidil je matabolizován především v játrech. Hlavním metabolitem je urapidil hydroxylovaný na 4. pozici fenylového jádra, který nemá významnou antihypertenzní účinnost. O-demetylovaný metabolit urapidilu má stejnou biologickou aktivitu jako urapidil, ale vyskytuje se jen ve velmi malých množstvích.

Eliminace urapidilu a jeho metabolitů u lidí je až z 50-70% renální cestou, z čehož asi 15% podané dávky činí farmakologicky aktivní urapidil, zbytek se převážně jako neantihypertenzivní hydroxylovaný urapidil vylučuje stolicí.

- Charakteristika u pacientů/zvláštních skupin subjektů

U starých pacientů a pacientů s pokročilým selháním jater a/nebo ledvin se snižuje distribuční objem a clearance a plazmatický poločas je delší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní toxicita urapidil hydrochloridu byla studována na myších a potkanech. Hodnoty LD₅₀ (vztažené k urapidil bázi) byly mezi 508 a 750 mg/kg tělesné hmotnosti po perorálním podání a mezi 140 a 260 mg/kg tělesné hmotnosti po intravenózním podání.

Hlavními toxickými symptomy byly: sedace, ptóza, snížení motility, ztráta obranných reflexů, hypothermie, dyspnoe, cyanóza, tremor a křeče vedoucí ke smrti.

Chronická toxicita/Subchronická toxicita

Chronická toxicita byla studována na potkanech po perorálním podání s krmivem po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 250 mg/kg tělesné hmotnosti/den a po perorálním podání žaludeční sondou po dobu 3 a 12 měsíců s dávkami až 125 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Byly pozorovány následující účinky: sedace, ptóza, snížení váhového přírůstku, prodloužení cyklů mezi říjemi a snížení hmotnosti dělohy.

Chronická toxicita byla studována u psů po dobu 6 a 12 měsíců s dávkami až 64 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávky 30 mg/kg tělesné hmotnosti/den a vyšší způsobily sedaci, nadměrné slinění a tremor. U psů nebyly pozorovány žádné klinické či histopatologické změny.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

Urapidil neprokázal žádné mutagenní vlastnosti ve studiích na bakteriích (Amosův test, host-mediated assay), s lidskými lymfocyty a v kostní dřeni při metafázovém testu na myších. Test na opravy DNA na potkaních hepatocytech byl negativní.

Studie karcinogenity u myši a potkanů trvající 18 a 24 měsíců nepřinesly žádné informace o tumorigenním potenciálu s významem pro člověka. Speciální studie na myších a potkanech ukázaly, že urapidil zvyšuje hladinu prolaktinu a u hlodavců zvýšený prolaktin stimuluje růst prsní tkáň. Na základě dostupných informací se výskyt tohoto účinku u člověka po podání terapeutických dávek neočekává a v klinických studiích nebyl pozorován.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity na potkanech, myších a králících nepřinesly žádné důkazy o teratogenním účinku.

Prodloužení cyklu říje u samic potkanů bylo pozorováno v reprodukčních studiích i studiích chronické toxicity. Tento účinek, spolu se snížením hmotnosti dělohy pozorovaným v chronických studiích, je považován za důsledek zvýšení prolaktinu, ke kterému dochází u hlodavců po léčbě urapidilem.

Plodnost samic potkanů nebyla poškozena.

Vzhledem k podstatným rozdílům mezi zvířecími druhy neexistují důkazy, že by tato zjištění měla význam pro člověka. V dlouhodobých klinických studiích nebyl zaznamenán žádný vliv na ženský hypofyzárně-gonádový systém.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravky Ebrantil i.v. 25 a Ebrantil i.v. 50 by se neměly mísit s alkalickými injekčními a infúzními roztoky - vzhledem ke kyselé povaze injekčního roztoku by mohlo dojít ke vzniku zákalu nebo k vyvločkování.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30⁰ C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ampule z bezbarvého skla, vložka z plastické hmoty, krabička.

Velikost balení:

Ebrantil i.v. 25 5 amp. po 5 ml

Ebrantil i.v. 50 5 amp. po 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na dobu 50 hodin při teplotě 15 – 25⁰ C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Nycomed GmbH

78467 Konstanz

Německo

8. Registrační číslo(a)

Ebrantil i.v. 25: 58/119/85-A/C

Ebrantil i.v. 50: 58/119/85-B/C

9. Datum první registrace/Prodloužení registrace

13.3.1985 / 9.2. 2011

10. Datum revize textu

9.2. 2011