

## 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:

Ebrantil 25 mg: 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg urapidila u obliku urapidilklorida.

Ebrantil 50 mg: 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg urapidila u obliku urapidilklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Propilenglikol (100 mg/ml),

Natrij: lijek sadrži manje od 1 mmol po dozi.

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 puma (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.*

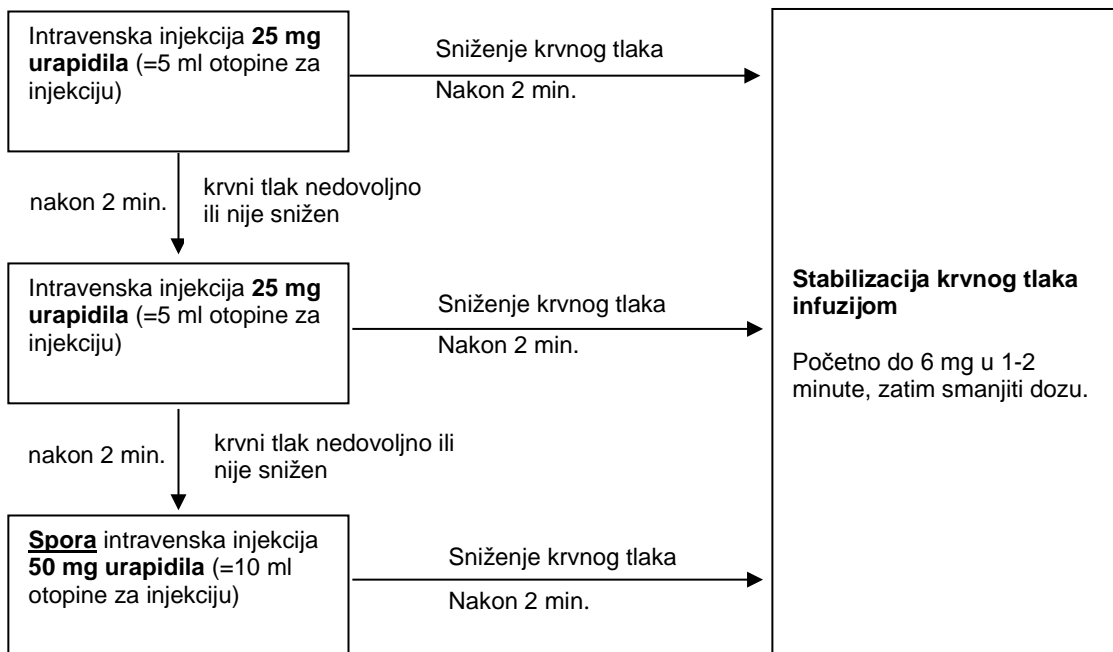
*Doza održavanja:*

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 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 (proljevi, 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 hipertenziju (vidjeti dio 4.4).

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Tijekom trudnoće se Ebrantil koristi samo kad je strogo indicirano, jer nema iskustava o njegovoj primjeni u prvom i drugom tromjesečju, dok su iskustva o njegovoj primjeni u trećem tromjesečju nedovoljna. Studije na životinjama nisu dokazale štetan utjecaj na embrij.

##### Dojenje

Nije poznato da li se urapidil izlučuje u majčinom mlijeku u ljudi, stoga se ne preporučuje primjena urapidila u dojilja.

#### 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.

Nuspojave su navedene prema sljedećim skupinama učestalostima:

Vrlo često  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ )

Često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ )

Manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ )

Rijetko  $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ )

Vrlo rijetko  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz postojećih podataka)

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija,			

		bradikardija angina pectoris, dispneja			
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	mučnina	povraćanje			
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor			
<b>Pretrage</b>		aritmije		smanjenje broja trombocita *	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica, glavobolja				
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				nemir	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			prijapizam		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>			začepljenje nosa		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		pojačano znojenje	alergijske reakcije (svrbež, crvenilo kože, egzantem)		angioedem urtikarija
<b>Krvožilni poremećaji</b>		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 afterloada 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.

#### Biotransformacija

Urapidil se uglavnom metabolizira u jetri. Glavni metabolit je urapidil hidroksiliran 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-hidroksilirani 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.

## **5.2. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### **a) akutna toksičnost**

Akutna toksičnost urapidilovog hidroklorida ispitana je na miševima i štakorima. Srednja letalna doza (LD<sub>50</sub>) iznosi između 508 i 750 mg/kg tjelesne težine nakon oralne primjene, te između 140 i 260 mg/kg tjelesne težine nakon intravenske primjene. Najizraženiji simptomi trovanja su sedacija, ptoza, smanjena pokretljivost, gubitak zaštitnih refleksa, hipotermija, dispneja, cijanoza, tremor i konvulzije nakon kojih slijedi smrt.

### **b) kronična/subkronična toksičnost**

Kronična toksičnost ispitana je kod štakora nakon 6 do 12 mjeseci oralne primjene doza do 250 mg/kg tjelesne težine na dan umiješanih u hranu, odnosno nakon 3 do 12 mjeseci sondom primijenjenih doza do 125 mg/kg tjelesne težine na dan. Zabilježene su: sedacija, ptoza, smanjeno dobivanje na težini, produljenje estrusa i smanjenje mase uterusa.

Kronična toksičnost je ispitana i kod pasa tijekom 6 do 12 mjeseci primjene doza do 64 mg/kg tjelesne težine na dan. Doze veće od 30 mg/kg tjelesne težine na dan izazvale su sedaciju, hipersalivaciju i tremor. Kod pasa nisu zabilježene kliničke i histopatološke promjene.

### **c) mutageni potencijal i potencijal za stvaranje tumora**

Urapidil nije pokazao mutageno djelovanje na bakterije (Amesov test, host-mediated assay), humane limfocite, i u metafaznom testu koštane srži miševa. Test za popravak DNA u hepatocitima štakora bio je negativan.

Studije kancerogenosti kod miševa i štakora tijekom 18 i 24 mjeseci nisu pokazale kancerogeni potencijal. Ciljana ispitivanja na miševima i štakorima pokazala su da urapidil povišuje razinu prolaktina, a kod glodavaca povišeni prolaktin potiče rast tkiva dojki. Na temelju poznatih podataka o mehanizmu toga djelovanja, ta se pojava kod ljudi ne očekuje pri primjeni terapijskih doza, niti je zapažena u kliničkim studijama.

### **d) reproduktivna toksičnost**

Studije reproduktivne toksičnosti kod štakora, miševa i kunića nisu pokazale nikakvo teratogeno djelovanje urapidila.

U reproduktivnim ispitivanjima i ispitivanjima kronične toksičnosti zapaženo je produljenje estrusa kod ženki štakora. Vjeruje se da je ta pojava, zajedno sa smanjenjem mase uterusa opaženim u ispitivanjima kronične toksičnosti, posljedica povišenja prolaktina koje se kod glodavaca javlja nakon primjene urapidila. Plodnost ženki štakora nije bila smanjena.

Zbog značajnih razlika između vrsta nema dokaza da su ti nalazi značajni za ljude. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima nije opažen utjecaj urapidila na hipofizno-gonadnu os žena.

## **6. 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.

Nakon isteka roka valjanosti lijek se ne smije upotrijebiti.

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 30°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**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Zadarska 80  
Zagreb

## **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**

Veljača, 2016.