

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebrantil 25, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka z 5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 27,35 mg urapidylu chlorowodoru (co odpowiada 25 mg urapidylu).

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg (5 mg/ml) urapidylu (*Urapidilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: glikol propylenowy (500 mg w 1 ampułce), sól (mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ampułce).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego, np. przełom nadciśnieniowy, ciężkie i bardzo ciężkie postacie nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie oporne na leczenie farmakologiczne.
- Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego w przypadku zwiększenia ciśnienia w trakcie i (lub) po zabiegu operacyjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

- **Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego, np. przełom nadciśnieniowy, ciężkie i bardzo ciężkie postacie nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie oporne na leczenie farmakologiczne.**

1) Wstrzyknięcia dożylna

10 do 50 mg urapidylu należy powoli podawać dożylnie z jednoczesnym monitorowaniem ciśnienia krwi. Obniżenie ciśnienia występuje zwykle w ciągu 5 minut po podaniu produktu. W zależności od reakcji, podanie produktu Ebrantil 25 można powtórzyć.

2) Infuzja kroplowa dożylna lub infuzja ciągła z użyciem pompy infuzyjnej

- W celu utrzymania poziomu ciśnienia tętniczego uzyskanego po wstrzyknięciu, należy przygotować infuzję kroplową roztworu w następujący sposób: do 500 ml roztworu do infuzji, np. 0,9% roztworu chlorku sodu, 5% lub 10% roztworu glukozy, należy dodać 250 mg urapidylu (10 ampułek produktu Ebrantil 25).
- Jeżeli dawkę podtrzymującą podaje się przy użyciu pompy infuzyjnej, należy 100 mg urapidylu (4 ampułki produktu Ebrantil 25) rozcieńczyć w strzykawce pompy infuzyjnej jednym z podanych wyżej roztworów infuzyjnych do objętości 50 ml.

Maksymalne stężenie urapidylu w roztworze do infuzji nie może być większe niż 4 mg/ml.

Szybkość podawania:

Szybkość infuzji zależy od indywidualnej reakcji pacjenta na produkt.

Zalecana początkowa maksymalna szybkość podawania wynosi 2 mg/min.

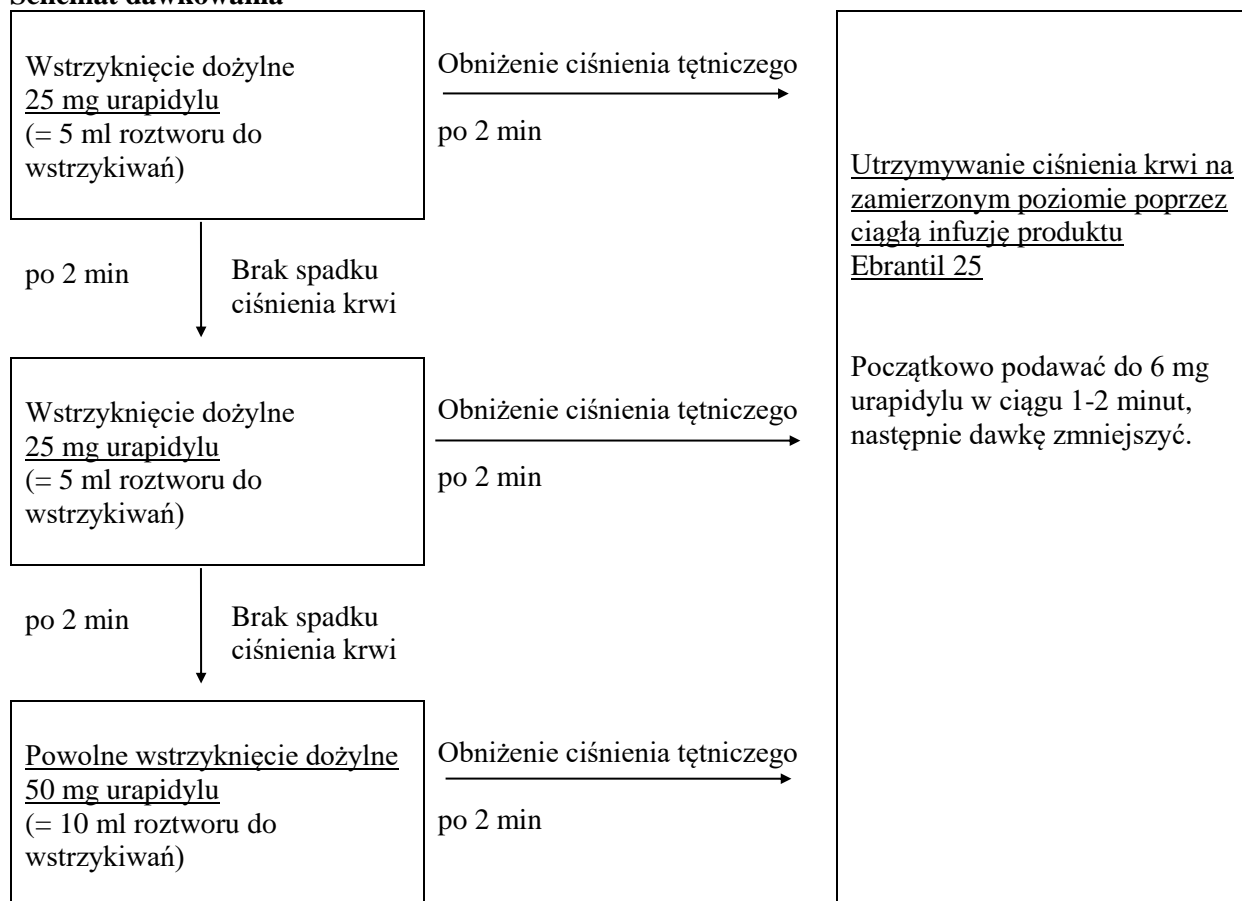
Dawka podtrzymująca:

Średnio 9 mg/godz.: dotyczy to 250 mg urapidylu dodanego do 500 ml roztworu infuzyjnego (1 mg = 44 krople = 2,2 ml).

- **Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego w przypadku zwiększenia ciśnienia w trakcie i (lub) po zabiegu operacyjnym.**

Utrzymanie ciśnienia tętniczego na zamierzonym poziomie uzyskuje się przez zastosowanie po wstrzyknięciu ciągłego infuzji kroplowej lub infuzji z użyciem pompy infuzyjnej.

Schemat dawkowania



Ogólne wskazówki

- W trakcie dożylnego podawania produktu Ebrantil 25, zarówno we wstrzyknięciach, jak i infuzji, pacjent musi znajdować się w pozycji leżącej.
- Możliwe są pojedyncze lub powtarzane wstrzyknięcia i infuzje dożylnie. Wstrzyknięcia mogą być łączone następnie z infuzją.
- Możliwe jest jednoczesne zastosowanie leku doustnego o działaniu hipotensyjnym w trakcie pozajelitowego stosowania produktu Ebrantil 25.
- Ze względu na bezpieczeństwo toksykologiczne produkt Ebrantil 25 można podawać pozajelitowo przez okres do 7 dni. Nie należy przedłużać tego okresu. Leczenie pozajelitowe może być powtórzone w przypadku ponownego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki produktu Ebrantil 25.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki produktu Ebrantil 25.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na zmienioną wrażliwość osób w podeszłym wieku, leki obniżające ciśnienie należy stosować ze szczególną ostrożnością i początkowo w mniejszych dawkach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ebrantil 25 nie powinien być stosowany u pacjentów ze zwężeniem cieśni aorty lub przetoką tętniczo-żylną (z wyjątkiem nieczynnej hemodynamicznie przetoki do dializy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu Ebrantil 25:

- u pacjentów z niewydolnością serca, której przyczyną jest uszkodzenie mechaniczne (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej), zatorowością tętnicy płucnej lub zaburzoną czynnością serca z przyczyn okołosercowych;
- u dzieci, ponieważ brak badań dotyczących stosowania produktu w tej grupie pacjentów;
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2);
- u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2);
- u pacjentów w podeszłym wieku;
- u pacjentów leczonych równocześnie cymetydyną (patrz punkt 4.5).

Jeśli podano wcześniej inny lek zmniejszający ciśnienie tętnicze, przed podaniem produktu Ebrantil 25 należy czekać na uwidocznienie wpływu podanego produktu na wartość ciśnienia, a następnie odpowiednio zmniejszyć dawkowanie produktu Ebrantil 25.

Nadmiernie szybki spadek ciśnienia krwi może prowadzić do bradykardii lub zatrzymania akcji serca.

Lek zawiera 500 mg glikolu propylenowego w 5 ml roztworu do wstrzykiwań (1 ampułka).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml roztworu do wstrzykiwań (1 ampułka), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie hipotensyjne urapidylu może być nasilone przez:

- jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych, leków rozszerzających naczynia oraz innych leków hipotensyjnych;
- odwodnienie organizmu spowodowane np. wymiotami lub biegunką;
- alkohol.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny może spowodować 15% zwiększenie stężenia urapidylu w surowicy.

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących wzajemnego oddziaływania produktu

Ebrantil 25 i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), nie należy stosować tych leków równocześnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania urapidylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną podczas stosowania dawek większych niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania leku Ebrantil 25 w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Nie zaleca się stosowania leku Ebrantil 25 u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy urapidyl przenika do mleka kobiecego, dlatego podczas leczenia produktem Ebrantil 25 nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu na płodność kobiet i mężczyzn. Przeprowadzone badania wykazały, że urapidyl zaburza płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3), ale brak danych o wpływie leku na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na indywidualną reakcję na produkt, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona, nawet wtedy, gdy produkt stosowany jest zgodnie z zaleceniami. Może to się zdarzyć zwłaszcza na początku leczenia, przy zwiększeniu dawki produktu, zmianie produktu na inny oraz w przypadku spożywania alkoholu w trakcie stosowania produktu.

4.8 Działania niepożądane

Większość z podanych poniżej działań niepożądanych jest wynikiem nagłego zmniejszenia ciśnienia krwi. Jak wynika z dotychczasowego doświadczenia, działania niepożądane ustępują po kilku minutach, nawet podczas infuzji kroplowej. W zależności od ich nasilenia, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Do opisu działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Ebrantil 25 zastosowano następującą klasyfikację częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, bradykardia, uczucie ucisku lub bólu w klatce piersiowej (objawy przypominające dusznicę bolesną)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku zmiany pozycji ciała, np. podczas wstawania z pozycji leżącej (niedociśnienie ortostatyczne)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: przekrwienie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Niezbyt często: wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: nagła nadmierna potliwość

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: priapizm

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: nieregularne tętno

Bardzo rzadko: zmniejszenie liczby płytek krwi*

* Po podaniu urapidylu w postaci tabletek obserwowano pojedyncze przypadki zmniejszenia liczby płytek krwi, jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został potwierdzony badaniami immunohematologicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania obejmują:

- objawy ze strony układu krążenia: zawroty głowy, ortostatyczny spadek ciśnienia krwi, omdlenie;
- objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: zmęczenie i zmniejszona szybkość reakcji.

Leczenie przedawkowania

Nadmiernemu obniżeniu ciśnienia krwi można przeciwdziałać poprzez ułożenie chorego z wysoko uniesionymi nogami i uzupełnienie objętości płynów ustrojowych. Jeżeli te środki będą niewystarczające, można powoli wstrzyknąć dożylnie, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia krwi, lek zwężający naczynia krwionośne.

W bardzo rzadkich przypadkach może być konieczne dożylnie podanie katecholamin (np. 0,5-1,0 mg adrenaliny w 10 ml izotonicznego roztworu sodu chlorku).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory α -adrenergiczne, kod ATC: C02CA06

Mechanizm działania

Urapidyl prowadzi do równoczesnego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez zmniejszenie oporu obwodowego. Tętno przeważnie pozostaje niezmienione.

Rzut minutowy serca nie ulega zmianie pod wpływem produktu Ebrantil 25, jednak może wzrosnąć w przypadku, gdy był obniżony w wyniku zwiększonego obciążenia następczego.

Urapidyl działa ośrodkowo i obwodowo.

Obwodowo: urapidyl blokuje głównie postsynaptyczne receptory alfa-1 i w ten sposób hamuje zwężające naczynia działanie katecholamin.

Ośrodkowo: urapidyl moduluje aktywność ośrodków regulacji krążenia, zapobiegając odruchowemu pobudzeniu lub hamowaniu układu współczulnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym 25 mg urapidylu obserwuje się dwie fazy zmian stężenia produktu we krwi (faza początkowa - dystrybucja, faza końcowa - eliminacja). Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 35 minut. Okres półtrwania urapidylu w osoczu po szybkim podaniu dożylnym wynosi 2,7 godz. (1,8-3,9 godz.).

Wiązanie urapidylu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi 80%. Względnie słabe wiązanie urapidylu z białkami osocza może tłumaczyć, dlaczego nie są znane dotychczas interakcje urapidylu z lekami silnie wiążącymi białka osocza.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,8 l/kg (0,6-1,2 l/kg).

Urapidyl przechodzi przez barierę krew-mózg i przenika do łożyska.

Metabolizm

Urapidyl metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie. Głównym metabolitem jest hydroksylowa pochodna urapidylu (w pozycji 4 pierścienia fenylowego), która nie wykazuje działania hipotensyjnego. Metabolit powstający w wyniku O-demetylacji urapidylu wykazuje taką samą aktywność jak substancja wyjściowa, występuje on jednak w małych ilościach.

Eliminacja

Urapidyl oraz jego metabolity są eliminowane przez nerki w 50-70%, z czego 15% podanej dawki jest wydalane w postaci aktywnego urapidylu. Pozostała ilość w postaci metabolitów, głównie jako p-hydroksy-urapidyl, wydalana jest z kałem.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby i (lub) nerek objętość dystrybucji i klirens są zmniejszone, zaś okres półtrwania w osoczu jest dłuższy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Wielokrotne dożylnie podanie dawek leku u zwierząt nie spowodowało śmiertelności, aż do podania dawek największych (300 mg/kg).

Objawy, takie jak uspokojenie polekowe, zmniejszona aktywność motoryczna, duszność, zwiększona częstość akcji serca, obniżenie ciśnienia krwi i nadmierne napięcie mięśniowe były odwracalne w ciągu kilku godzin po podaniu.

Toksyczność przewlekła

Wielokrotne podanie doustne do 250 mg/kg leku spowodowało takie objawy, jak: uspokojenie polekowe, wydłużenie cyklu rujowego, nadmierne ślinienie się i drżenie podczas stosowania dużych dawek. Badania niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, na podstawie

konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

Możliwe działanie mutagenne oraz rakotwórcze

Urapidyl nie wykazał właściwości mutagennych w badaniach przeprowadzanych na bakteriach (test Ames, „*host-mediated assay*”), na ludzkich limfocytach i w teście metafazy szpiku kostnego u myszy. Wynik testu naprawy DNA w hepatocytach szczura był negatywny.

Badania rakotwórczości u myszy i szczurów przez ponad 18 i 24 miesiące nie dostarczyły żadnych istotnych informacji dotyczących możliwości działania rakotwórczego u ludzi. Specjalne badania na szczurach i myszach wykazały, że urapidyl zwiększa stężenie prolaktyny. U gryzoni podwyższone stężenie prolaktyny pobudza rozrost tkanki gruczołu mlecznego. Na podstawie dostępnych informacji na temat mechanizmu tego działania nie należy się spodziewać, by występowało ono u ludzi po podawaniu dawek terapeutycznych. Nie obserwowano go także w badaniach klinicznych.

Wpływ na płodność

Urapidyl nie ma działania teratogenne i nie ma wpływu na karmienie u szczurów ani na potomstwo w okresie laktacji, ani później po odstawieniu. Urapidyl może w pewnym stopniu zmniejszyć płodność samców i samic oraz wywołać śmiertelność zarodków i płodów podczas stosowania dawek doustnych, uważanych za wystarczająco duże w stosunku do maksymalnej dawki u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Wydłużenie cyklu rujowego u samic szczurów i myszy obserwowano w badaniach nad reprodukcją i toksycznością przewleklą, ale znaczenie dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy

Disodu fosforan dwuwodny

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Ebrantil 25 ma kwaśny odczyn i nie należy go mieszać z roztworami do wstrzykiwań i roztworami infuzyjnymi o charakterze zasadowym, ponieważ może to wywołać zmętnienie i wytrącenie osadu.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

5 ampulek po 5 ml

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowany do użycia roztwór do infuzji jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 50 godzin

w temperaturze 15-25°C. Aby zachować czystość mikrobiologiczną, roztwór powinien być wykorzystany bezpośrednio po przygotowaniu.
Jeśli nie podaje się roztworu do infuzji bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania oraz podawania roztworu do infuzji odpowiada personel medyczny.
Roztwór do infuzji może być wykorzystany w ciągu 50 godzin od przygotowania, pod warunkiem, że sporządzono i przechowywano go w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1798

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 1984 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 czerwca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23 czerwca 2021