

sp.zn. sukls133690/2022, sukls133698/2022

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ebrantil 25 mg injekční roztok

Ebrantil 50 mg injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Ebrantil 25 mg*

5 ml injekčního roztoku obsahuje urapidilum 25 mg, což odpovídá urapidili hydrochloridum 27,35 mg.  
1 ml injekčního roztoku obsahuje urapidilum 5 mg, což odpovídá urapidili hydrochloridum 5,47 mg.

*Ebrantil 50 mg*

10 ml injekčního roztoku obsahuje urapidilum 50 mg, což odpovídá urapidili hydrochloridum 54,70 mg.  
1 ml injekčního roztoku obsahuje urapidilum 5 mg, což odpovídá urapidili hydrochloridum 5,47 mg.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

*Ebrantil 25 mg*

Jedna 5 ml ampule obsahuje 500 mg propylenglykolu.  
Jeden ml obsahuje 100 mg propylenglykolu.

*Ebrantil 50 mg*

Jedna 10 ml ampule obsahuje 1000 mg propylenglykolu.  
Jeden ml obsahuje 100 mg propylenglykolu.

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, závažné, respektive velmi závažné 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

**Dávkování**

*Dospělí*

- **Hypertenzní krize, závažné, respektive velmi závažné 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 25 mg nebo Ebrantil 50 mg lze podle výše krevního tlaku zopakovat.

### 2. Pomalá intravenózní infuze nebo kontinuální infuze pomocí perfúzoru

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

Při použití perfuzoru pro podávání udržovací dávky 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 infuzního roztoku.

#### Rychlost podávání

Rychlost podávání volíme podle individuální reakce krevního tlaku.

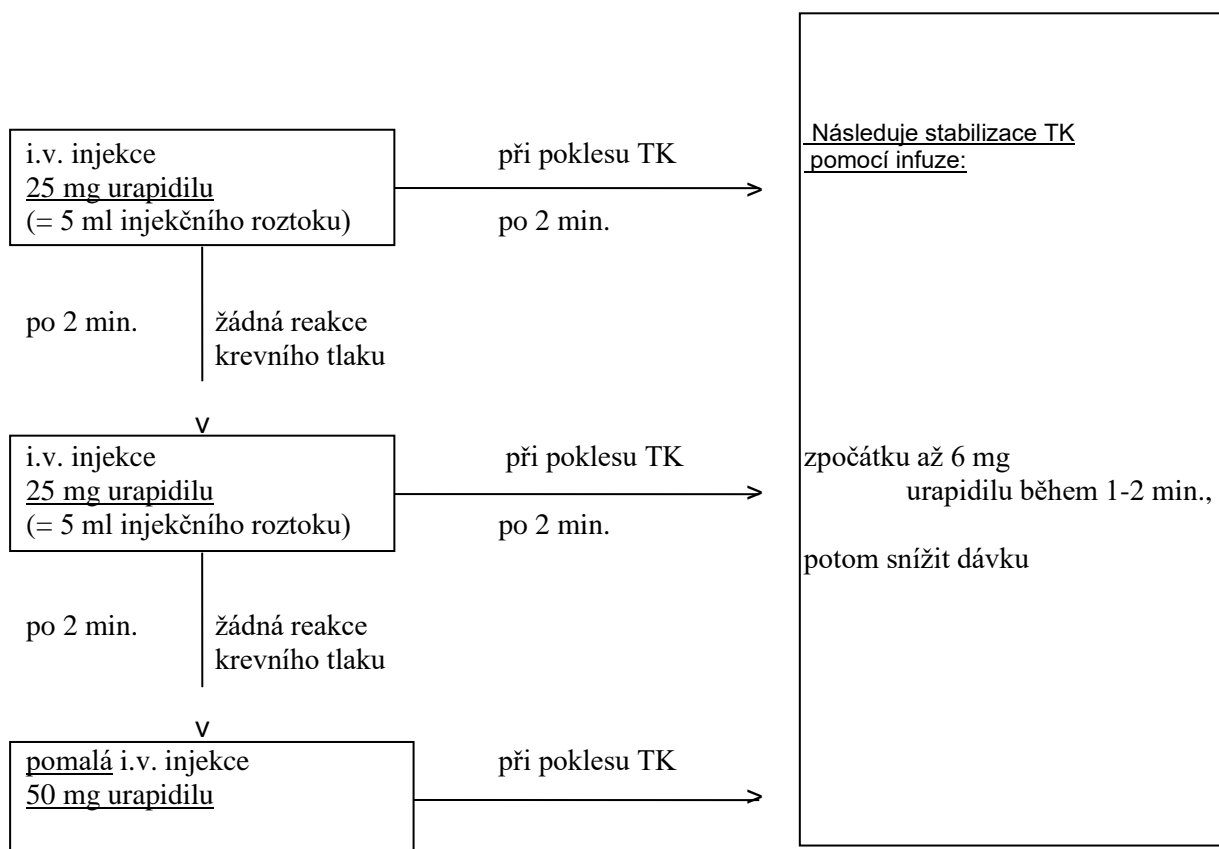
Počáteční doporučená rychlost jsou 2 mg/min.

#### Udržovací dávka

V průměru 9 mg/hod, vztaženo na 250 mg urapidilu v 500 ml infuzního roztoku, což odpovídá 1 mg = 44 kapek = 2,2 ml infuzního 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 infuze, buď pomocí perfuzoru nebo formou dlouhodobé infuze - viz bod 4.2 – část 2.



(= 10 ml injekčního roztoku) po 2 min.

#### Všeobecné pokyny

Ebrantil 25 mg a Ebrantil 50 mg se podávají ležícímu pacientovi formou intravenózní injekce nebo infuze.

Přípravek se aplikuje formou jednorázové nebo opakované injekce nebo infuze. Injekce lze kombinovat s následnou infuzí.

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

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

#### **Zvláštní skupiny pacientů**

##### **Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater**

U pacientů s jaterní poruchou může vzniknout potřeba snížení dávky urapidilu.

##### **Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin**

U pacientů s renální poruchou může vzniknout potřeba snížení dávky urapidilu.

##### **Dávkování u starších 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.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 Ebrantil se nesmí podávat u pacientů s koarktací aorty, při aortální stenóze, nebo u AV zkratu (vyjma dialyzačního zkratu, který je hemodynamicky neúčinný).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zvláště pečlivý dohled při použití urapidilu 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 25 mg nebo Ebrantil 50 mg bylo podáváno jiné antihypertenzivum, je třeba vyčkat dostatečně dlouho na nástup jeho účinku. Dávkování přípravku Ebrantil 25 mg nebo 50 mg je třeba odpovídajícím způsobem zredukovat.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ebrantil 25 mg obsahuje 500 mg propylenglykolu v jedné 5 ml ampuli, což odpovídá 100 mg propylenglykolu v 1 ml injekčního roztoku.

Ebrantil 50 mg obsahuje 1000 mg propylenglykolu v jedné 10 ml ampuli, což odpovídá 100 mg propylenglykolu v 1 ml injekčního roztoku.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Antihypertenzní účinek přípravku Ebrantil 25 mg nebo Ebrantil 50 mg může být zesílen současným užíváním blokátorů alfa-adrenergických receptorů, vazodilatancií 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 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Fertilita**

Nebyly provedeny žádné klinické studie o účinku na fertilitu mužů a žen. Studie na zvířatech ukázaly, že urapidil ovlivňuje plodnost při dlouhodobém podávání (viz bod 5.3).

##### **Těhotenství**

Dosud nejsou k dispozici dostačující informace týkající se podávání urapidilu v těhotenství. Urapidil prochází placentou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání urapidilu se během těhotenství nedoporučuje, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje potenciální rizika pro plod.

##### **Kojení**

Není známo, zda je urapidil vylučován do mateřského mléka u člověka, proto by matky neměly kojit během léčby přípravku Ebrantil.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Z důvodu rozdílné individuální odpovědi může přípravek Ebrantil 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**

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících četnostech výskytu:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost</b>	<b>Možný nežádoucí účinek</b>
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Neklid
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě Bolesti hlavy
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace, tachykardie, bradykardie, srdeční arytmie, pocity tlaku nebo bolesti na prsou (obtěže podobné angině pectoris)
Cévní poruchy	Méně časté	Pokles krevního tlaku při změně polohy, např. při změně polohy do stoje z pozice vleže (ortostatická hypotenze).
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Nasální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nevolnost
	Méně časté	Zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Méně časté	Propuknutí hyperhidrózy
	Vzácné	Hypersenzitivita jako svědění, zčervenání pokožky, exanthem
	Není známo	Angioedém, kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Vzácné	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Únava

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **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 do 10 ml fyziologického roztoku).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: Antiadrenergní látky, periferně působící, blokátory alfa-adrenergních receptorů

ATC kód: C02CA06

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

### *Mechanismus účinku*

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.

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

### *Absorpce*

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.

### *Distribuce*

Distribuční objem je 0,77 l/kg tělesné hmotnosti. Látka prostupuje hematoencefalickou bariérou a prochází placentou.

### *Metabolismus*

Urapidil je metabolizován 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.

### *Vylučování a eliminace*

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 stolici.

### *Zvláštní skupiny pacientů*

U starších 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

### *Karcinogenita, mutagenita a reprodukční toxicita*

Urapidil neprokázal žádné mutagenní vlastnosti ve studiích na bakteriích (Amesův test, zkouška typu 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 myší 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 tkáně. Na základě dostupných informací se výskyt tohoto účinku u člověka po podání terapeutických dávek neočekává a v klinických studiích nebyl pozorován.

Urapidil není teratogenní a neměl vliv na potkany a potomstvo během fetálního vývoje a laktace. Zhoršení fertility bylo zjištěno u potkanů při dlouhodobém podávání. Tento účinek byl reverzibilní po vynechání léčiva. Přípravek vyvolal embryofetální mortalitu v dávkách toxických pro samici. Prodloužení ovariálního cyklu, snížení hmotnosti dělohy a zvýšení hladiny estradiolu u samic potkanů, případně myší, bylo pozorováno v reprodukčních studiích a studiích chronické toxicity, ale relevance pro člověka není známa.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Propylenglykol  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravky Ebrantil 25 mg a Ebrantil 50 mg by se neměly mísit s alkalickými injekčními a infuzními 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 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Velikost balení:

Ebrantil 25 mg 5 amp. po 5 ml

Ebrantil 50 mg 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 – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

do 31.08.2022:  
Takeda GmbH  
Byk-Gulden Str. 2  
78467 Konstanz  
Německo

od 01.09.2022:  
**CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH**  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Ebrantil 25 mg: 58/119/85-A/C  
Ebrantil 50 mg: 58/119/85-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

13. 3. 1985/ 9. 2. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 7. 2022