

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ebrantil[®] 25, 25 mg/5 mL, rastvor za injekciju/infuziju
Ebrantil[®] 50, 50 mg/10 mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: urapidil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula u 5 mL sadrži kao aktivnu supstancu urapidil-hidrochlorid 27,35 miligrama (odgovara 25 mg urapidila)

Jedna ampula u 10 mL sadrži kao aktivnu supstancu urapidil-hidrochlorid 54,70 miligrama (odgovara 50 mg urapidila)

Listu svih pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju / infuziju.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Urgentna hipertenzivna stanja (kritično povećanje krvnog pritiska), teški i najteži oblici hipertenzivnog oboljenja srca, hipertenzija rezistentna na druge lekove.

Kontrola obaranja krvnog pritiska kod pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom u toku i/ili posle operacije.

4.2. Doziranje i način primene

Hipertenzivne krize, teški i najteži oblici hipertenzije i hipertenzija rezistentna na drugu terapiju

1) Intravenska injekcija

10-50 mg urapidila se ubrizgava sporo i.v. uz praćenje krvnog pritiska.
Smanjenje krvnog pritiska očekuje se u roku od 5 minuta po ubrizgavanju.
Zavisno od odgovora, ubrizgavanje leka Ebrantil može da se ponovi.

2) Spora intravenska infuzija ili kontinuirana infuzija perfuzorom

Dugotrajna intravenska infuzija za održavanje krvnog pritiska na nivou postignutog injekcijom priprema se na sledeći način:

250 mg urapidila (10 ampula leka Ebrantil 25 ili 5 ampula leka Ebrantil 50) se dodaje u 500 mL pogodnog infuzionog rastvora kao što su fiziološki rastvor i 5 ili 10% rastvor glukoze.

Ako se za davanje doze održavanja koristi perfuzor, u perfuzionu brizgalicu se uvuče 20 mL injekcionog rastvora (= 100 mg urapidila) i razblaži do 50 mL sa pogodnim infuzionim rastvorom (videti gore).

Maksimalna kompatibilna količina je 4 mg urapidila na 1 mL infuzionog rastvora.

Brzina davanja: brzina kapi infuzije je individualna i zavisi od postignute vrednosti krvnog pritiska.

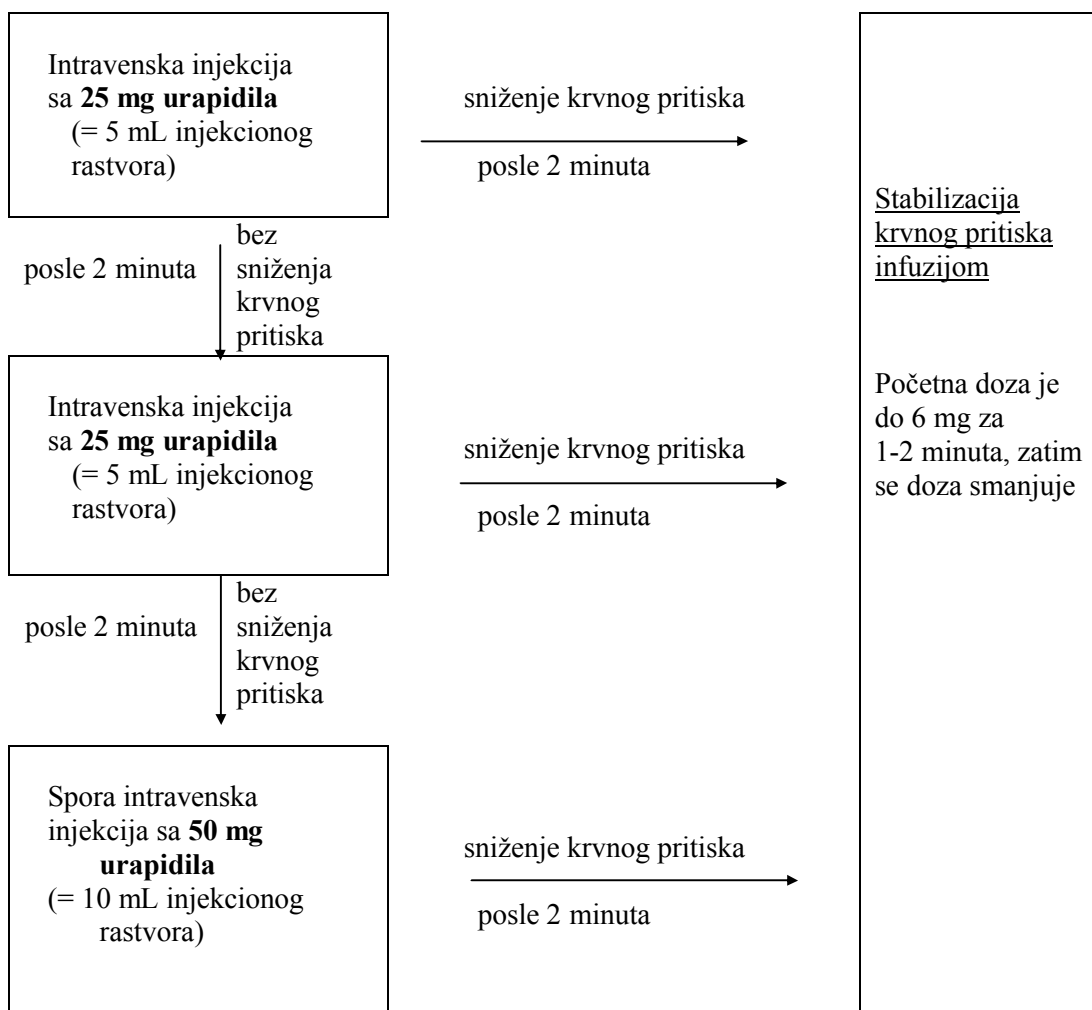
Preporučena početna brzina je 2 mg/min

Doza održavanja: prosečna doza održavanja je 9 mg/h; za rastvor 250 mg urapidila u 500 mL infuzionog rastvora (1 mg = 44 kapi = 2,2 mL).

Kontrolisano snižavanje krvnog pritiska u slučaju povećanja krvnog pritiska u toku i/ili posle operacije

Za održavanje nivoa krvnog pritiska postignutog injekcijom koristi se kontinuirana infuzija perfuzorom ili infuzija kap po kap.

Šema doziranja



Način primene

Za parenteralnu upotrebu.

Ebrantil se primenjuje intravenski kao injekcija ili infuzija kod pacijenta u ležećem položaju.

Može se primeniti jednokratno ili uzastopno u obliku injekcije ili infuzije. Nakon injekcije može se nastaviti s dugotrajnom infuzijom.

Moguće je preklapanje akutne parenteralne terapije zbog prelaska na dugotrajnu terapiju sa Ebrantil kapsulama, tvrdim sa produženim dejstvom (preporučena početna doza je 2×60 mg) ili nekim drugim oralnim antihipertenzivom.

Dužina trajanja terapije od 7 dana se sa toksikološke tačke gledišta smatra bezbednom i uglavnom se u toku parenteralne antihipertenzivne terapije ne prekoračuje. U slučaju obnovljenog skoka krvnog pritiska parenteralna terapija može da se ponovi.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre dozu urapidila je ponekad potrebno smanjiti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, dozu urapidila je ponekad potrebno smanjiti.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se antihipertenzivni lekovi moraju davati uz oprez i lečenje treba započeti s nižim dozama jer je osetljivost starijih osoba na takve lekove često povećana.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka urapidila kod dece i adolescenata starosti ispod 18 godina, jer nema podataka o efikasnosti i bezbednosti.

4.3. Kontraindikacije

Urapidil ne sme da se koristi kod pacijenata preosetljivih (alergičnih) na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Kod pacijenata sa stenozom aortnog ušća ili prisustva arterijsko-venskog šanta (sa izuzetkom kod hemodinamski inaktivnog šanta kod dijalize).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod primene leka Ebrantil posebna pažnja mora da se obrati kod:

- srčane insuficijencije izazvane mehaničkom disfunkcijom, npr. kod mitralne stenozе, pulmonalne embolije ili oslabljene funkcije srca izazvane perikardijalnom bolešću
- dece, nisu sprovedene studije u ovoj populaciji pacijenata
- pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre
- pacijenata sa umerenim ili teškim poremećajem funkcije bubrega
- starijih pacijenata
- pacijenata koji istovremeno primaju cimetidin (videti odeljak 4.5: Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija)

Ako su prethodno davani drugi antihipertenzivi, lek Ebrantil ne sme da se primeni sve dok ne prođe dovoljno vremena da se ispolji aktivnost prethodnog leka (lekova). Shodno tome dozu leka Ebrantil treba smanjiti .

Nagli pad krvnog pritiska može da dovede do bradikardije ili zastoja srca.

Istovremena primena inhibitora fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) može kod nekih pacijenata uzrokovati simptomatsku hipertenziju. Kako bi se smanjio rizik nastanka ortostatske hipotenzije, pre početka terapije inhibitorima fosfodiesteraze-5 pacijent mora biti stabilan na terapiji alfa-blokatorima.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. zanemarljive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivni efekat leka Ebrantil može značajno da se poveća ako se istovremeno primeni sa blokatorima alfa-adrenergičkih receptora, vazodilatatorima i drugim antihipertenzivnim lekovima zavisno od smanjenja vaskularnog volumena (proliv, povraćanje) ili kod unosa alkohola.

Istovremena upotreba cimetidina može da poveća maksimalnu koncentraciju urapidila u serumu za 15%.

Pošto još uvek nema dovoljno informacija o kombinovanom lečenju sa ACE inhibitorima, takvo lečenje se za sada ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Ebrantil primenjivati u toku trudnoće samo kada je striktno indikovano pošto do sada nema iskustva o njegovoj bezbednoj primeni u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, a samo nedovoljno iskustva njegove primene u toku trećeg trimestra trudnoće. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan uticaj u smislu oštećenja embriona.

Dojenje

Nije poznato da li se urapidil izlučuje u majčino mleko, zbog toga se ne sme koristiti kod majki tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kako odgovor na terapiju individualan i varira, brzina reakcije može da bude oslabljena tako da utiče na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom, rukovanja mašinama ili rad bez sigurnog oslonca. Ovo se posebno odnosi na početak terapije, povećanje doze, promene leka ili istovremene primene sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Većina dole navedenih neželjenih dejstava nastaju usled naglog pada krvnog pritiska, ali prema iskustvu je poznato da se gube u toku nekoliko minuta, čak i kod dugotrajne infuzije; zavisno od težine neželjenih dejstava treba razmisliti o prekidu terapije.

Procena neželjenih dejstava se zasniva na osnovu sledećih učestalosti:

Veoma česta $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

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

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

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

Veoma retka $< 1/10000$ ($< 0,01\%$)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz postojećih podataka)

Učestalost Sistem organa	Česta ($>1/100, < 1/10$)	Povremena ($>1/1000, < 1/100$)	Retka ($<1/1000, >1/10000$)	Veoma retka ($<1/10000$)	Nepoznata
Psihijatrijski poremećaji				uznemirenost	
Poremećaji nervnog sistema	vrtoглаvic a; glavobolja				
Kardiološki poremećaji		palpitacije; tahikardija; bradikardija; osećaj pritiska ili bola u grudnom košu (simptomi slični angini pactoris); dispneja			

Vaskularni poremećaji		smanjenje krvnog pritiska pri promeni položaja (ortostatska hipotenzija)			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			nazalna kongestija		
Gastrointestinalni i poremećaji	mučnina	povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		obilno znojenje	alergijske reakcije (svrab, crvenilo kože, osip)		angioedem, urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			prijapizam		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor			
Ispitivanja		nepravilna srčana radnja		smanjenje broja trombocita *	

*Veoma retko kod oralne primene urapidila je zapaženo smanjenje broja trombocita mada je, npr, imunohepatološkim ispitivanjima teško ustanoviti uzročnu vezu sa terapijom Ebrantilom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja uključuju:

- Cirkulatorne simptome:
 vrtoglavica, ortostatski pad krvnog pritiska i kolaps
- Simptome centralnog nervnog sistema:
 zamor i usporeno reagovanje

Terapija predoziranja:

Nagli pad krvnog pritiska može se ublažiti podizanjem nogu i nadoknadom volumena. Ukoliko se ove mere pokažu neadekvatne mogu se, sporo intravenski, uz kontrolu krvnog pritiska primeniti vazokonstriktivni lekovi. Veoma retko potrebna je intravenska primena kateholamina (npr. adrenalin, 0,5 – 1,0 mg razblažen do 10 mL sa fiziološkim rastvorom).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antagonista alfa-receptora / Sintetički antihipertenziv

ATC šifra: C02CA06

Mehanizam dejstva

Redukcijom perifernog otpora bez izazivanja refleksne tahikardije urapidil dovodi do balansirano smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Urapidil povećava redukovan minutni volumen srca na konstantan broj otkucaja smanjenjem priliva krvi u srce (tzv. *preload*) i sistolnog opterećenja leve komore (tzv. *afterload*) i poboljšava ekonomičnost srčane akcije.

Urapidil ima centralno i periferno dejstvo.

Periferno delovanje: urapidil predominantno blokira postsinaptičke α -1-receptore i na taj način inhibiše vazokonstriktivno dejstvo kateholamina.

Centralno delovanje: urapidil moderira aktivnost centara za regulaciju cirkulacije; na ovaj način sprečava refleksno povećanje tonusa simpatičkog nervnog sistema ili pak smanjuje tonus.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske primene 25 mg urapidila zabeležen je bifazni tok (inicijalna distribuciona faza i terminalna eliminaciona faza) koncentracije leka u krvi.

Distribuciona faza ima poluvreme eliminacije od oko 35 minuta. Volumen distribucije je 0,8 L/kg (0,6-1,2 L/kg).

Poluvreme eliminacije posle primene intravenske bolus injekcije je 2,7 h (1,8-3,9 h).

In vitro vezivanje urapidila za proteine plazme (humani serum) je 80%. Ovo relativno nisko vezivanje urapidila za proteine plazme može da objasni zašto do sada nisu bile poznate interakcije urapidila i lekova koji se čvrsto vezuju za proteine plazme.

Distribucija

Urapidil prolazi krvno-moždanu barijeru i prodire u placentu.

Biotransformacija

Urapidil se najvećim delom metaboliše u jetri. Glavni metabolit je urapidil-hidroksilat na 4. poziciji fenil prstena, bez uočljive antihipertenzivne aktivnosti. O-demetilisani urapidil metabolit ima skoro istu biološku aktivnost kao urapidil, ali je prisutan u samo malim količinama.

Eliminacija

Eliminacija urapidila i njegovih metabolita kod čoveka je od 50 do 70% preko bubrega, od čega je 15% od primenjene doze farmakološki aktivan urapidil; ostatak se izlučuje fekalnim putem u obliku metabolita, pre svega kao neantihipertenzivni p-hidroksilisani urapidil.

Posebne grupe pacijenata

Kod starijih i pacijenata sa uznapredovalim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega volumen distribucije i klirens urapidila su smanjeni a poluvreme eliminacije je duže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost urapidil-hidroklorida je ispitivana na miševima i pacovima. Vrednost LD₅₀ (u poređenju sa urapidil standardom) bila je između 508 i 750 mg/kg telesne mase posle oralne primene, a između 140 i 260 mg/kg telesne mase posle intravenske primene.

Predominantni toksični simptomi bili su sedacija, ptoza, smanjena pokretljivost, gubitak odbrambenih refleksa, hipotermija, dispnea, cijanoza, tremor i konvulzije praćene smrću.

Hronična toksičnost/subhronična toksičnost

Hronična toksičnost je ispitivana na pacovima posle oralne primene uz hranu tokom 6 i 12 meseci sa dozama do 250 mg/kg telesne mase/dnevno. Uočene su sledeće promene: sedacija, ptoza, gubitak telesne mase, produženje estrusnog ciklusa i smanjenje mase uterusa.

Kod pasa je hronična toksičnost ispitivana 6 i 12 meseci sa dozama do 64 mg/kg telesne mase. Doze od 30 mg/kg telesne mase/dnevno i veće izazivale su sedaciju, hipersalivaciju i tremor. Kod pasa nisu uočene kliničke ili patohistološke promene.

Mutageni i tumorogeni potencijal

U ispitivanjima sa bakterijama (*Ames* test, ogled na domaćinu), sa humanim limfocitima i u metafaznom testu koštane srži kod miševa, urapidil ne pokazuje mutagene osobine. Test DNK reparacije hepatocita pacova je bio negativan.

Studije kancerogenosti na miševima i pacovima u trajanju 18 i 24 meseca ne pružaju podatke o tumorogenom potencijalu u odnosu na čoveka. Posebna ispitivanja na pacovima i miševima su pokazala da urapidil izaziva povećanje nivoa prolaktina, a kod glodara povećanje prolaktin stimuliše rast tkiva dojke. Na osnovu dostupnih informacija o načinu dejstva ovaj efekat se posle upotrebe terapijskih doza ne očekuje kod ljudi i nije uočen u kliničkim ispitivanjima.

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima, miševima i kunićima ne pružaju podatke o teratogenom dejstvu.

Produženje estrusnog ciklusa kod ženki pacova uočen je u studijama reproduktivnosti, takođe i studijama hronične toksičnosti. Veruje se da je ovaj efekat uočen u hroničnim studijama, zajedno sa smanjenjem mase uterusa, izazvan povećanjem nivoa prolaktina do koga kod glodara dolazi posle tretmana urapidilom. Kod ženki pacova nije došlo do poremećaja fertiliteta.

Zbog velikih razlika među vrstama nema dokaza da ovi nalazi imaju nekog značaja za čoveka. U dugotrajnim kliničkim studijama nije uočen uticaj na ženski gonado-hipofizni sistem.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Propilenglikol
Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
Natrijum-hidrogenfosfat, dihidrat
Voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnost

Ebrantil rastvor za injekciju/infuziju ne sme da se meša zajedno sa alkalnim injekcionim ili infuzionim rastvorima pošto zbog kiselosti injekcionog rastvora može da dovede do zamućenja i flokulacije.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah

Lek ne koristiti posle isteka roka upotrebe.

Uslovi čuvanja pripremljenog leka

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog leka potvrđena je u toku 50 sati na 15 do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljen lek za upotrebu treba odmah primeniti. Ako se ne upotrebi odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena ampula hidrolitičke grupe tip I (Ph.Eur) OPC (5 mL ili 10 mL).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd –Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-02968-16-003 Ebrantil® 50, rastvor za injekciju/infuziju

515-01-02970-16-003 Ebrantil® 25, rastvor za injekciju/infuziju

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum poslednje obnove dozvole:

11.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.