

## ИНСТРУКЦИЯ

83 13 - 2016

по медицинскому применению лекарственного средства

ЭБРАНТИЛ®

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

от 02.04.2020 г. № 601

## 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Эбрантил®

## 2. СОСТАВ НА 1 МЛ

*Активное вещество:*

Урапидила гидрохлорид 5,47 мг (соответствует урапидилу 5 мг).

Вспомогательные вещества с известным эффектом: содержит следовые количества натрия и 100 мг пропиленгликоля на мл.

Полный перечень вспомогательных веществ смотреть в Разделе 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный, бесцветный раствор.

Значение pH: 5.9 – 6.5.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

## 4.1. Показания к применению

- Гипертонический криз;
- Тяжелая и рефрактерная к лечению артериальная гипертензия;
- Управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Эбрантил® применяется у взрослых пациентов.

## 4.2 Дозировка и способ применения

**Дозировка****Взрослые***Гипертонический криз, рефрактерная и тяжелая артериальная гипертензия*Внутривенная инъекция: 10-50 мг препарата Эбрантил® вводят медленно внутривенно под постоянным контролем артериального давления. Снижение артериального давления ожидается в течение 2-5 минут после введения. В зависимости от терапевтического эффекта возможно повторное введение препарата.Внутривенная капельная или непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса:

250 мг урапидила (= 10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) разводятся в 500 мл раствора для инфузий (например, физиологический раствор, 5 или 10 % раствор глюкозы).

Если для введения поддерживающей дозы используется перфузионный насос, то 100 мг препарата Эбрантил® (= 4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) вводят в шприц перфузионного насоса и разводят до 50 мл физиологическим раствором, 5 или 10 % раствором глюкозы.

Максимально допустимое соотношение – 4 мг препарата Эбрантил® на 1 мл раствора для инфузий (= 8 ампул по 5 мл или 4 ампулы по 10 мл в 50 мл раствора для инфузий).

Скорость капельного введения зависит от показателей артериального давления пациента.

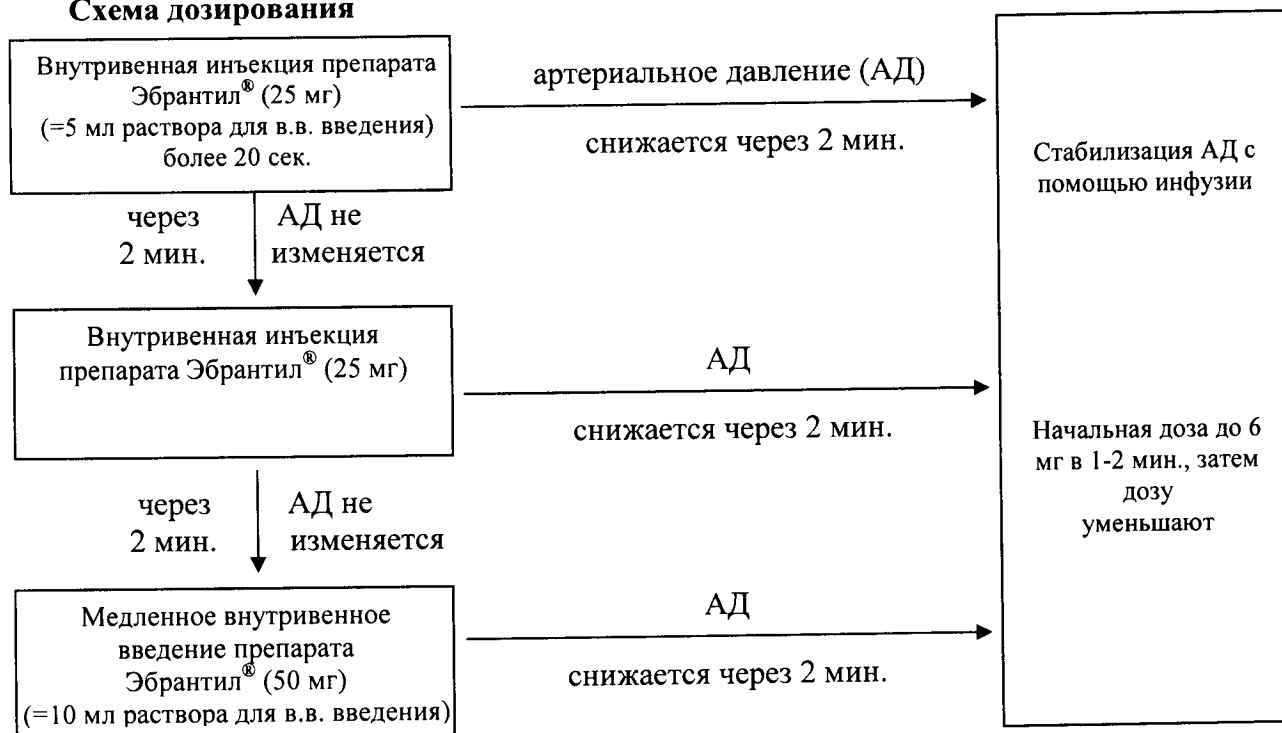
Рекомендуемая начальная скорость: 2 мг/мин (в пересчете на 250 мг (= 50 мл) препарата Эбрантил® + 500 мл раствора для инфузий получается 1 мг = 2,2 мл; в пересчете на 100 мг (= 20 мл) препарата Эбрантил® + 30 мл раствора для инфузий в 50 мл перфузионном насосе получается 1 мг = 0,5 мл).

Снижение артериального давления ожидается в течение 15 минут после введения. Затем достигнутое артериальное давление может поддерживаться гораздо более низкими дозами.

Поддерживающая доза: в среднем 9 мг/ч

*Управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции*

### Схема дозирования



### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

В пожилом возрасте антигипертензивные лекарственные средства следует назначать с осторожностью, начиная с малых доз, поскольку чувствительность у таких пациентов к данным препаратам часто меняется.

### *Пациенты с нарушением функции почек и/или печени*

У пациентов с нарушением функции почек и/или печени может потребоваться снижение дозы препарата Эбрантил®.

### *Дети и подростки*

Безопасность применения препарата Эбрантил® у детей и подростков в возрасте до 16 лет до сих пор не установлена.

### Способ применения

Для внутривенного использования.

Препарат Эбрантил® вводится внутривенно струйно или путем длительной инфузии пациенту в положении лежа. Введение лекарственного средства может быть однократным или многократным. Инъекционное введение препарата можно комбинировать с последующей длительной инфузией.

Возможно совмещение неотложной парентеральной терапии препаратом Эбрантил® с переходом на плановую терапию пероральными антигипертензивными средствами. Период лечения до 7 дней расценивается как безопасный с токсикологической точки зрения и, как правило, не превышает при проведении парентеральной антигипертензивной терапии. Парентеральная терапия может быть снова проведена при повторном повышении артериального давления.

#### 4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1;
- стеноз устья аорты;
- артериовенозный шунт (за исключением гемодинамически неактивного диализного шунта);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

#### 4.4 Меры предосторожности

Особую осторожность при применении препарата Эбрантил® необходимо соблюдать в следующих случаях:

- при гиповолемии (при применении препарата можно ожидать усиления эффекта);
- при сердечной недостаточности, в основе которой лежат механические дисфункции, такие как аортальный или митральный клапанный стеноз, легочная эмболия или другие заболевания перикарда, ограничивающие сердечную деятельность;
- у детей и подростков в возрасте до 16 лет, поскольку никаких исследований в данной области не проводилось;
- у пациентов с нарушением функции печени;
- у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью;
- у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- у пациентов, получающих одновременно циметидин (см. раздел 4.5).

Рекомендуется соблюдать осторожность, если препарат Эбрантил® назначается не в качестве первого антигипертензивного средства. При этом следует предусмотреть время, достаточное для проявления эффекта от ранее назначенных препаратов и соответственно снизить дозу препарата Эбрантил®. Резкое снижение артериального давления может привести к брадикардии или остановке сердца.

Наблюдалось появление “интраоперационного синдрома атоничной радужки” (IFIS, разновидность “синдрома узкого зрачка”) при выполнении операции по поводу катаракты у некоторых пациентов, получавших лечение тамсулозином. В отдельных случаях совместного применения с  $\alpha 1$ -блокаторами нельзя исключить возможность усиления данных эффектов. Поскольку IFIS может привести к увеличению осложнений в ходе операции по удалению катаракты, офтальмолог должен быть проинформирован перед операцией о текущем и предшествующем применении  $\alpha 1$ -блокаторов.

Эбрантил® содержит менее 1 ммоль (что соответствует менее 23 мг) натрия в 10 мл раствора для инъекций, т.е. по существу является “свободным от натрия”.

Эбрантил® 25 мг – в ампулах содержится 0,5г пропиленгликоля на ампулу

Эбрантил® 50 мг – в ампуле содержится 1г пропиленгликоля на ампулу

Это соответствует 100 мг пропиленгликоля на мл

83.13.2016  
- Дозы пропиленгликоля выше 1 мг/кг/сут: одновременное применение с каким-либо субстратом алкогольдегидрогеназы (например, этанол) может вызвать серьезные нежелательные явления у новорожденных.

- Дозы пропиленгликоля более 50 мг/кг/день: у пациентов с нарушениями функции почек или печени требуется медицинское наблюдение, так как сообщалось о проявлении различных нежелательных явлений, связанных с применением пропиленгликоля, таких как нарушение функции почек (острый тубулярный некроз), острая почечная недостаточность и нарушение функции печени. Совместное применение с каким-либо субстратом для алкогольдегидрогеназы, таким как этанол, может вызывать нежелательные явления у детей в возрасте до 5 лет. Несмотря на то, что пропиленгликоль, как установлено, не оказывает токсического воздействия на репродуктивную систему и внутриутробное развитие у животных или людей, он может проникать в плод и обнаруживаться в молоке. Как следствие, возможность введения пропиленгликоля беременным или кормящим пациенткам следует рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

- Дозы пропиленгликоля более 500 мг/кг/день: пропиленгликоль может оказывать то же воздействие, что и потребление алкоголя, и может увеличивать вероятность возникновения нежелательных явлений.

При применении высоких доз или длительном применении пропиленгликоля сообщалось о различных нежелательных явлениях, таких как гиперосмоляльность, лактоацидоз; нарушение функции почек (острый тубулярный некроз), острая почечная недостаточность; кардиотоксичность (аритмия, гипотония); нарушения со стороны центральной нервной системы (депрессия, кома, судороги); угнетение дыхания, одышка; нарушение функции печени; гемолитическая реакция (внутрисосудистый гемолиз) и гемоглобинурия; или полиорганная недостаточность. Следовательно, дозы выше 500 мг/кг/день могут назначаться детям старше 5 лет, но возможность применения препарата следует рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае. Нежелательные явления, как правило, разрешаются после отмены пропиленгликоля, а в более тяжелых случаях - после гемодиализа. Необходимо медицинское наблюдение.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Гипотензивное действие препарата Эбрантил® может усиливаться при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами, вазодилататорами или другими гипотензивными средствами (в том числе, бета-блокаторами и диуретиками), а также при обезвоживании (диарея, рвота) и приеме алкоголя.

Не рекомендуется комбинировать с ингибиторами АПФ ввиду отсутствия клинического опыта.

При одновременном применении циметидина максимальная концентрация урапидила в плазме крови увеличивается на 15 %.

Исследование взаимодействий проводилось только у взрослых пациентов.

#### **4.6 Период беременности и грудного вскармливания**

##### **Беременность**

Данные о влиянии препарата Эбрантил® при применении во время беременности отсутствуют или ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Применение урапидила не рекомендуется во время

беременности, если только потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Урапидил не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста, не использующим эффективную контрацепцию.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли урапидил или его метаболиты в грудное молоко.

Риск для новорожденных/детей грудного возраста не может быть исключен.

В связи с этим препарат Эбрантил® противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

#### Фертильность

Клинические испытания по влиянию на мужскую и женскую фертильность не проводились. Исследования на животных продемонстрировали, что урапидил влияет на фертильность, но значение данной информации для применения у человека не известно.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортом или другими механизмами**

Эбрантил® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. В отдельных случаях возможны реакции, затрагивающие способность управления автомобильным транспортом или работу в других опасных местах. Это относится в основном к началу лечения, при смене терапии или к совместному применению с алкоголем.

#### **4.8 Побочное действие**

В большинстве случаев нежелательные реакции обусловлены резким падением артериального давления; однако опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут, даже после проведения длительной инфузии. При развитии тяжелых нежелательных реакций может потребоваться прекращение лечения.

Нежелательные реакции классифицируются в зависимости от частоты встречаемости:

Очень частые:	$\geq 1/10$
Частые:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечастые:	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Редкие:	$\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Очень редкие:	$< 1/10000$
Частота неизвестна:	Невозможно оценить на основании имеющихся данных

Системно-органный класс	Частота			
	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Психические нарушения		Расстройство сна		Беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль			

Нарушения со стороны сердца		Сердцебиение, тахикардия, брадикардия, нарушения сердечного ритма, загрудинные боли (сходные со стенокардией), одышка	83 13 - 2016	
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая дисрегуляция		
Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения			Заложенность носа	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Позывы на рвоту, рвота, диарея, сухость во рту		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Повышенное потоотделение	Аллергические кожные реакции, такие как зуд, гиперемия, сыпь, отек Квинке, крапивница	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Учащенное мочеиспускание, стойкое недержание мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость		

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу»).

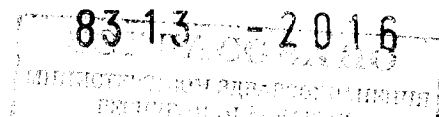
#### **4.9 Передозировка**

##### Симптомы передозировки:

- со стороны сердечно-сосудистой системы

головокружение, ортостатическая гипотензия и коллапс;

- со стороны центральной нервной системы  
утомляемость и угнетение ответной реакции.



#### Лечение в случае передозировки

При резком падении артериального давления необходимо поднять пациенту ноги и начать инфузионную терапию для увеличения объема циркулирующей крови. При неэффективности данных мер можно начать медленное внутривенное введение сосудосуживающих препаратов под контролем артериального давления. В очень редких случаях необходимо внутривенное введение катехоламинов.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамика**

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные средства. Периферические антиадренергические средства. Антагонисты альфа-адренорецепторов.

Код АТХ: С02СА06.

Урапидил приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления за счет уменьшения периферического сопротивления. Частота сердечных сокращений, в целом, остается постоянной или рефлекторно незначительно возрастает. Сердечный выброс не изменяется; сниженный за счет увеличения постнагрузки сердечный выброс может возрасти.

#### Механизм действия

Урапидил имеет центральный и периферический механизмы действия.

На периферии урапидил блокирует преимущественно постсинаптические альфа-1-адренорецепторы и, таким образом, ингибирует сосудосуживающее действие катехоламинов.

Центрально урапидил активизирует активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения (или снижения) тонуса симпатической нервной системы.

### **5.2 Фармакокинетика**

#### Распределение

После внутривенного введения 25 мг урапидила наблюдаются двухфазные изменения концентрации в крови (начальная фаза распределения, терминальная фаза выведения). В фазе распределения период полувыведения составляет около 35 минут. Объем распределения составляет 0,8 л/кг (0,6-1,2 л/кг). Связывание урапидила с белками плазмы *in vitro* составляет 80 %.

#### Биотрансформация

Метаболизм урапидила происходит главным образом в печени.

Основным метаболитом является урапидил, гидроксированный в 4-м положении фенольного кольца, который не оказывает существенного гипотензивного действия. Другой метаболит, O-диметилированный урапидил, имеет биологическую активность, подобную урапидилу, но проявляется она лишь в незначительной степени. Вещество проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

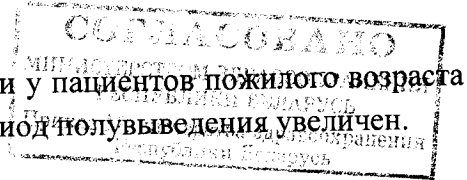
#### Выведение

50-70 % урапидила и его метаболитов выводится почками, причем 15 % в виде активного препарата, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов. Период

полувыведения из плазмы крови после болюсного введения составляет 2,7 часа (1,83,9 часа).

#### Особые группы пациентов

При тяжелых нарушениях функции печени и/или почек и у пациентов пожилого возраста объем распределения и клиренс урапидила снижены, период полувыведения увеличен.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Пропиленгликоль  
Натрия гидрофосфата дигидрат  
Натрия дигидрофосфата дигидрат  
Вода для инъекций

### **6.2 Несовместимость**

Эбрантил® не следует смешивать со щелочными инъекционными и инфузионными растворами, так как это может привести к помутнению или флоккуляции вследствие кислотных свойств раствора для внутривенного введения.

Эбрантил® не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе 6.6.

### **6.3 Срок годности**

2 года.

Химические и физические свойства остаются неизменными в течение 50 часов при температуре 15-25°C. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор следует использовать незамедлительно. Если приготовленный раствор не используется незамедлительно, пользователь самостоятельно несет ответственность за длительность и условия хранения.

### **6.4 Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.  
Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5 Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения 5 мг/мл.

По 5 мл препарата помещают в ампулу нейтрального бесцветного стекла (тип I, Евр.Ф.) с точкой разлома и двумя маркирующими полосками.

По 10 мл препарата помещают в ампулу нейтрального бесцветного стекла (тип I, Евр.Ф.) с точкой разлома и маркирующей полоской.

По 5 ампул в пластиковой контурной ячейковой упаковке помещают в картонную пачку с инструкцией по применению.

### **6.6 Меры предосторожности при утилизации**

Эбрантил® смешивается только с физиологическим раствором, 5 или 10 % раствором глюкозы (см. раздел 4.2). Непригодный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

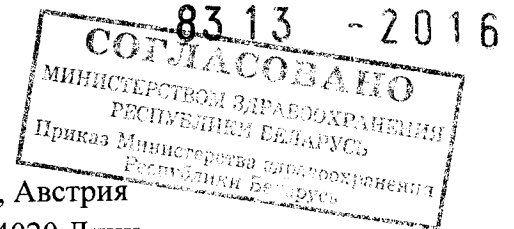


**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Takeda Austria GmbH, Austria / Такеда Австрия ГмбХ, Австрия  
St. Peter Straße 25, 4020 Linz / Ст. Петер Штрассе 25, 4020 Линц



***Претензии потребителей на территории Республики Беларусь направлять по адресу:***

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь

пр-т Победителей, 84, офис 27, 220020, Минск, Республика Беларусь  
тел. +375 17 240 41 20, факс +375 17 240 41 30

***Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу:***

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Товарищеский пер., 2а, 220037, Минск, Республика Беларусь  
e-mail: rcpl@rceth.by