

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EBRANTIL I.V. 50, 5 mg/ml, solution injectable et solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'urapidil qui est présente sous forme de chlorhydrate d'urapidil (5,47 mg/ml), ce qui correspond à 5 mg/ml d'urapidil.

Excipients à effet notoire : Ebrantil I.V. 50 contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et 1000 mg de propylène glycol par ampoule de 10 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable et solution pour perfusion.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Crises hypertensives, hypertension maligne et réfractaire.

Baisse contrôlée de la tension artérielle chez des patients hypertendus pendant et/ou après intervention chirurgicale.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est nécessaire de faire la distinction entre la dose à administrer à l'occasion de crises hypertensives et celle à administrer lors d'accès hypertensifs pendant ou après une intervention chirurgicale, cette dernière étant en effet nettement plus élevée.

##### *\* Crises hypertensives, hypertension maligne et réfractaire*

Des injections en bolus simples aussi bien que multiples sont possibles, de même que des perfusions intraveineuses. Des injections en bolus peuvent également être combinées, en prolongation, à des perfusions prolongées. Le traitement initial par voie parentérale peut être donné de façon concomitante à un traitement oral chronique durant la période de transition.

Pour l'injection en bolus, 25 à 50 mg d'Ebrantil I.V. seront injectés par voie intraveineuse en environ 20 secondes. La baisse de tension artérielle se manifesterà dans les 5 minutes.

En fonction du résultat obtenu, on recommencera une injection identique, jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant, en respectant toutefois un intervalle de 5 minutes au moins entre chaque nouvelle injection.

Ensuite, on peut éventuellement continuer le traitement par une perfusion intraveineuse d'Ebrantil I.V., avec une posologie de départ de 15 à 30 mg par heure. Selon l'évolution de la tension artérielle, la posologie sera adaptée vers le haut ou vers le bas.

Si l'on commence immédiatement avec une perfusion, sans injection en bolus préalable, la posologie de départ est de 60 à 120 mg/h, et la posologie d'entretien est à adapter selon l'évolution de la tension artérielle.



administré auparavant suffisamment de temps pour agir et en fonction de cela, d'adapter la posologie d'Ebrantil I.V.

En effet, par son action sur le système nerveux central, l'Ebrantil I.V. peut amener une diminution de la contre-régulation tachycardisante. Son association à un autre antihypertenseur, donné en première intention, peut accroître le risque de bradycardie.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) peut entraîner de l'hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de réduire au maximum le risque de développer de l'hypotension posturale, le patient doit être stable sous sa thérapie par les alpha-bloquants avant de commencer l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

#### *Groupes de patients spécifiques :*

Les antihypertenseurs doivent être administrés avec la prudence nécessaire et à doses faibles initiales aux personnes âgées dans la mesure où la sensibilité à ces produits varie souvent.

Chez les patients souffrant de lésions rénales et/ou hépatiques, une réduction de la dose d'Ebrantil I.V. pourrait être nécessaire.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'effet antihypertenseur d'Ebrantil I.V. peut être potentialisé par la prise concomitante de bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques, de vasodilatateurs et autres antihypertenseurs et dans les cas de déficit volumique (diarrhée, vomissements) et de consommation alcool.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) peut conduire à de l'hypotension symptomatique chez certains patients (voir section 4.4).

La prise concomitante de cimétidine peut faire augmenter de 15% les valeurs sériques de l'urapidil.

Etant donné l'absence d'informations suffisantes quant au traitement combiné avec les inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine), un tel traitement est, pour l'instant, déconseillé.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Fertilité

L'effet du médicament sur la fertilité masculine et féminine n'a pas été évalué lors d'études cliniques. Les études réalisées chez l'animal ont mis au jour une influence d'Ebrantil I.V. sur la fertilité (voir rubrique 5.3), mais on ne connaît pas l'importance de cette influence pour l'homme.

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'urapidil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'urapidil n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

Une étude réalisée chez l'animal n'a pas mis au jour d'effets sur la lactation ou la période qui suit, après le sevrage (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'urapidil est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Ebrantil I.V. ne doit pas être utilisé pendant la période de l'allaitement.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Compte tenu de la différence de réaction d'un individu à l'autre, l'urapidil pourrait avoir un effet (vertiges) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, même lorsqu'il est utilisé

conformément aux instructions. C'est particulièrement le cas au début du traitement, lors d'un changement de produit ou en association avec l'alcool.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont la conséquence d'une chute trop brusque de la tension artérielle due à Ebrantil I.V. L'expérience a cependant démontré que ces effets indésirables disparaissent dans un délai de quelques minutes, même pendant une perfusion de longue durée, en fonction de la gravité des effets indésirables, il conviendra d'envisager une interruption du traitement.

La classification des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 10\%$ ), fréquent ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), peu fréquent ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), rare ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), très rare dont des cas isolés ( $< 0,01\%$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### *Affections du système nerveux*

Fréquent : céphalées, vertiges, excitation

##### *Affections cardiaques*

Peu fréquent : palpitations cardiaques, tachycardie, bradycardie, pouls irrégulier, sensation d'oppression rétrosternale (douleurs du type angine de poitrine)

##### *Affections vasculaires*

Peu fréquent : baisse de la tension artérielle lors d'un changement de position, p. ex. au passage de la position couchée à la station debout (troubles orthostatiques).

##### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Rare : dyspnée, congestion nasale

##### *Affections gastro-intestinales*

Fréquent : nausées

Peu fréquent: vomissements

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Peu fréquent: transpiration

Rare : réactions allergiques: prurit, rougeurs de la peau, exanthème

Fréquence indéterminée: angio-œdème, urticaire

##### *Affections des organes de reproduction et du sein*

Rare : priapisme

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Peu fréquent: fatigue

##### *Affections psychiatriques*

Très rare : agitation

##### *Investigations*

Très rare : bien que le lien avec le traitement avec Ebrantil n'ait pu être établi par des analyses immuno-hématologiques par ex., une baisse de la numération des plaquettes sanguines a été observée en cas d'association temporaire avec l'administration d'urapidil par voie orale.

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

## **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments

de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Symptômes du surdosage :

- *Symptômes circulatoires* :  
Vertige, hypotension orthostatique et évanouissement
- *Symptômes du système nerveux central* :  
Fatigue et ralentissement de la rapidité de réaction

*Traitement en cas d'intoxication :*

Une trop forte chute de la tension artérielle est traitée en mettant le patient en position horizontale, jambes surélevées et/ou en administrant des liquides. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, on peut injecter un vasoconstricteur par voie intraveineuse lente avec surveillance de la pression artérielle. Dans de très rares cas, une injection intraveineuse de catécholamines (par ex. adrénaline, 0,5-1,0 mg diluée jusqu'à 10 ml en solution saline isotonique) est nécessaire.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : anti-adrénergiques à effet périphérique; code ATC : C02C A06.

L'urapidil, le principe actif de l'Ebrantil I.V., est utilisé dans le traitement de l'hypertension. Il agit essentiellement par l'intermédiaire du blocage des récepteurs alpha-1-postsynaptiques périphériques, mais aussi par une action anti-hypertensive centrale.

La baisse de tension artérielle, tant systolique que diastolique, est rapide. Après arrêt du traitement, la tension artérielle remonte progressivement en 2 à 3 heures aux valeurs initiales.

L'injection d'Ebrantil I.V. ne produit pas d'hypertension initiale. Une augmentation passagère de la fréquence du pouls est possible, mais sur base des données actuellement disponibles, cette augmentation n'a pas de signification clinique.

La baisse de la tension artérielle soulage le cœur, ce qui produit surtout chez les patients présentant un début d'insuffisance cardiaque, une amélioration, voire une normalisation des paramètres suivants: pression télédiastolique ventriculaire gauche, pression veineuse centrale et pression capillaire pulmonaire.

L'Ebrantil I.V. possède une grande marge thérapeutique. L'importance de la baisse de la tension artérielle sera dépendante, d'une part, de la valeur initiale de celle-ci et, d'autre part, de la posologie. Même à de fortes doses, une baisse de la tension jusqu'à des valeurs hypotensives n'est pas à craindre. Pour cette raison, la solution injectable ne peut être utilisée pour une hypotension contrôlée chez le normotendu.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après injection intraveineuse en bolus d'Ebrantil I.V., on observe une évolution biphasique du taux sérique. La phase de répartition équivaut à un temps de demi-vie d'environ 35 minutes.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 94 % *in vitro*. Il n'y a pas de liaison aux érythrocytes.

Chez l'homme, seul le métabolite M1 (p-hydroxy-Urapidil) est détectable dans le sérum. Le métabolite M1 est quasi inactif.

Le temps de demi-vie sérique est de 2,7 heures après injection intraveineuse en bolus. La clearance totale de l'Ebrantil I.V. du sérum correspond à 0,182 (0,114-0,334) l/h/kg. 50-70% de la dose est éliminée par voie rénale, dont 15 % sous forme inchangée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicologie en administration intraveineuse répétée chez l'animal, aucun décès n'a été constaté jusqu'aux plus fortes doses testées (300 mg/kg). Les symptômes tels que sédation, activité motrice réduite, dyspnée, rythme cardiaque accéléré, baisse de la tension artérielle et hypertonie (tension musculaire accrue) disparaissaient dans les quelques heures suivant l'administration.

Dans les études de toxicologie en administration orale répétée chez l'animal, avec des doses allant jusqu'à maximum 250 mg / kg, des symptômes tels que sédation, allongement du cycle œstral, hypersalivation et tremblements se sont produits à doses élevées.

L'urapidil n'a pas de potentiel génotoxique.

Les études de carcinogénicité menées pendant 18 et 24 mois chez la souris et le rat n'ont pas fourni d'informations pertinentes pour l'homme quant au potentiel tumorigène. Lors d'études spéciales chez le rat et la souris, l'urapidil s'est avéré augmenter le taux de prolactine et, chez les rongeurs, un taux élevé de prolactine stimule la croissance du tissu mammaire. Sur la base des informations disponibles sur ce mécanisme d'action, cet effet n'est pas attendu chez l'homme après administration des doses thérapeutiques, et cet effet n'a pas été observé lors des études cliniques.

L'urapidil n'est pas tératogène et n'a pas d'influence sur les rates allaitantes, ni sur leurs petits, pendant la lactation et la période qui suit, après le sevrage. Aux doses orales à ce point supérieures à la dose humaine maximale qu'elles semblent peu pertinentes pour l'usage clinique, l'urapidil possède un léger potentiel de diminution de la fertilité masculine et féminine et de mortalité embryonnaire et fœtale.

Un allongement du cycle œstral a été constaté chez des rats et des souris femelles durant les études de reproduction et de toxicologie chronique, mais on ne connaît pas la pertinence de cet effet pour l'homme.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Propylène glycol
- Phosphate bisodique
- Phosphate monosodique
- Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ebrantil I.V. ne doit pas être mélangé à des solutions alcalines injectables ou pour perfusions, à cause du risque d'opacification ou de floculation par les propriétés acides des solutions injectables.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

La stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion prête à l'emploi a été démontrée pendant 50 heures à 15-25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne seront normalement pas de plus de 24 heures à une température de 2 à 8°C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Conditionnements de 5 ampoules de 10 ml.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE:  
BE141784

LU:  
2005018661

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15/05/1988  
Date de dernier renouvellement: 07/06/2004

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

10/2024

Date d'approbation: 10/2025