



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebrantil® i. v. 50 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Urapidil 5 mg/ml (50 mg)

10 ml Injektionslösung enthalten:
54,70 mg Urapidilhydrochlorid
(entspricht 50 mg Urapidil)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertensive Notfälle (z.B. krisenhafter Blutdruckanstieg), schwere bzw. schwerste Formen der Hochdruckkrankheit, therapieresistenter Hochdruck.
Kontrollierte Blutdrucksenkung bei Hochdruckpatienten während und/oder nach Operationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hypertensiver Notfall, schwere und schwerste Formen der Hypertonie und therapieresistente Hypertonie

1) Intravenöse Injektion

Als Injektion werden 10–50 mg Urapidil langsam – unter laufender Blutdruckkontrolle – intravenös verabreicht.

Innerhalb von 5 min nach der Injektion ist eine blutdrucksenkende Wirkung zu erwarten.

Abhängig vom Blutdruckverhalten kann die Injektion von Ebrantil i. v. 50 mg wiederholt werden.

2) Intravenöse Dauertropfinfusion oder kontinuierliche Infusion per Perfusor

Die Dauertropfinfusionslösung zur Aufrechterhaltung des durch die Injektion erreichten Blutdruckniveaus wird folgendermaßen hergestellt:

Zu 500 ml einer kompatiblen Infusionslösung, z. B. physiologischer Kochsalzlösung, 5- oder 10 %iger Glucoselösung, gibt man im Allgemeinen 250 mg Urapidil (5 Ampullen Ebrantil i. v. 50 mg).

Bei Verwendung eines Perfusors zur Gabe der Erhaltungsdosis werden 20 ml Injektionslösung (= 100 mg Urapidil) in einer Perfusor-Spritze aufgezogen und bis zu einem Volumen von 50 ml mit einer kompatiblen Infusionslösung (siehe oben) verdünnt.

Die kompatible Höchstmenge beträgt 4 mg Urapidil pro ml Infusionslösung.
Applikationsgeschwindigkeit: Die Tropfgeschwindigkeit richtet sich nach dem individuellen Blutdruckverhalten.

Initiale Richtgeschwindigkeit: 2 mg/min
Erhaltungsdosis: Im Mittel 9 mg/h, bezogen auf 250 mg Urapidil zusätzlich zu 500 ml Infusionslösung entspricht 1 mg = 44 Tropfen = 2,2 ml.

Dosierungsschema

Intravenöse Injektion von 25 mg Urapidil (= 5 ml Injektionslösung).

Bei Blutdrucksenkung.

Nach 2 min.

Nach 2 min.

Keine Reaktion des Blutdrucks.

Stabilisierung des Blutdrucks durch Infusion.

Intravenöse Injektion von 25 mg Urapidil (= 5 ml Injektionslösung).

Bei Blutdrucksenkung.

Nach 2 min.

Nach 2 min.

Keine Reaktion des Blutdrucks.

Anfangs bis 6 mg in 1–2 min, dann Reduzierung.

Langsame intravenöse Injektion von 50 mg Urapidil (= 10 ml Injektionslösung).

Bei Blutdrucksenkung.

Nach 2 min.

Kontrollierte Blutdrucksenkung bei Blutdruckanstiegen während und/oder nach Operationen

Zur Aufrechterhaltung des durch die Injektion erreichten Blutdruckniveaus kommen kontinuierliche Infusion per Perfusor oder Dauertropfinfusion zur Anwendung.

Siehe Abbildung

Hinweise

Ebrantil i. v. 50 mg wird intravenös als Injektion oder Infusion am liegenden Patienten verabreicht.

Sowohl ein- oder mehrmalige Injektion als auch intravenöse Langzeitinfusionen sind möglich. Injektionen lassen sich mit anschließender Langzeitinfusion kombinieren. Überlappend mit der parenteralen Akuttherapie ist der Übergang auf eine Dauertherapie mit Ebrantil Hartkapseln, retardiert (empfohlene Anfangsdosierung: 2-mal 60 mg) oder anderen oral zu verabreichenden Blutdrucksenkern möglich.

Toxikologisch abgesichert ist eine Behandlungsdauer von 7 Tagen, die im Allgemeinen bei parenteraler antihypertensiver Therapie auch nicht überschritten wird. Eine parenterale Wiederholungsbehandlung bei erneut auftretendem Blutdruckanstieg ist möglich.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung von Ebrantil i. v. 50 mg erforderlich sein.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung von Ebrantil i. v. 50 mg erforderlich sein.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen müssen blutdrucksenkende Mittel mit entsprechender Vorsicht und zu Beginn in kleineren Dosen verabreicht werden, da bei diesen Patienten die Empfindlichkeit gegenüber derartigen Präparaten oftmals verändert ist.

4.3 Gegenanzeigen

Ebrantil i. v. 50 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Aortenisthmusstenose und arteriovenösem Shunt (hämodynamisch nicht wirksamer Dialyse-Shunt ausgenommen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ebrantil i. v. 50 mg ist erforderlich bei

- Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung liegt, wie z. B. Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, bei Lungenembolie oder bei durch Perikarderkrankungen bedingter Einschränkung der Herzaktion.
- Kindern, da keine Untersuchungen hierzu vorliegen.
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen,
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung.
- Älteren Patienten.
- Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Falls zu einem früheren Zeitpunkt andere blutdrucksenkende Arzneimittel verabreicht wurden, ist ausreichend lange auf den Wirkungseintritt des/der zuvor gegebenen blutdrucksenkenden Mittel(s) zu warten. Die Dosierung von Ebrantil i. v. 50 mg ist entsprechend niedriger zu wählen.

Zu rascher Blutdruckabfall kann zu Bradykardie oder Herzstillstand führen.

Ebrantil i. v. 50 mg enthält 1000 mg Propylenglykol pro 10 ml Injektionslösung, welches 100 mg Propylenglykol je 1 ml Injektionslösung entspricht.

Dieses Arzneimittel sollte während einer Schwangerschaft oder der Stillzeit nicht verabreicht werden, es sei denn, es ist ärztlich empfohlen. Während der Verabrei-

Häufigkeit	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	gelegentlich (1/1.000 bis < 1/100)	selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt
Organsystem					
Psychiatrische Erkrankungen				Unruhe	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen				
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (Angina-pectoris-ähnlich), Atemnot			
Gefäßerkrankungen		Blutdruckabfall beim Lagewechsel (orthostatische Dysregulation)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schweißausbrüche	Allergische Reaktionen wie Juckreiz, Hautrötung, Exantheme		Angioödem, Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit			
Untersuchungen		Unregelmäßige Herzschlagfolge		Verminderung der Thrombozytenzahl*	

* In sehr seltenen Einzelfällen ist in zeitlichem Zusammenhang mit der oralen Gabe von Urapidil eine Verminderung der Thrombozytenzahl beobachtet worden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Ebrantil-Therapie konnte – beispielsweise durch immunhämatologische Untersuchungen – nicht nachgewiesen werden.

chung dieses Arzneimittels können auf ärztliche Anweisung zusätzliche Kontrollen durchgeführt werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht verabreicht werden, wenn eine Leber- oder Nierenerkrankung vorliegt, es sei denn, es ist ärztlich empfohlen. Während der Verabreichung dieses Arzneimittels können auf ärztliche Anweisung zusätzliche Kontrollen durchgeführt werden.

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Propylenglykol kann die gleiche Wirkung wie der Genuss von Alkohol haben und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 5 Jahren verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel darf nur auf ärztliche Empfehlung verabreicht werden. Während der Verabreichung dieses Arzneimittels können auf ärztliche Anweisung zusätzliche Kontrollen durchgeführt werden.

Ebrantil i. v. 50 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 10 ml Injektionslösung und ist damit praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ebrantil i. v. 50 mg kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker, Vasodilatoren und durch andere blutdruck-

senkende Arzneimittel sowie bei Zuständen mit Volumenmangel (Durchfall, Erbrechen) und Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin ist mit einer Erhöhung des Urapidil-Serumspiegels um 15 % zu rechnen.

Da noch keine ausreichenden Erfahrungen in der Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmern vorliegen, wird diese derzeit nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ebrantil i. v. 50 mg soll während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verabreicht werden, da bisher keine Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung im ersten und zweiten Trimester und nur unzureichende Erfahrungen mit dem Einsatz im dritten Trimester vorliegen. Tierexperimentelle Studien haben keine Anhaltspunkte für eine Keimschädigung ergeben.

Stillzeit

Ebrantil i. v. 50 mg darf in der Stillzeit nicht verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann Ebrantil i. v. 50 mg, auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßen-

verkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

In der Mehrzahl der Fälle sind die folgenden Nebenwirkungen auf eine zu rasche Blutdrucksenkung zurückzuführen; erfahrungsgemäß verschwinden sie jedoch innerhalb von Minuten, auch während der Langzeitinfusion, so dass in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung über die Unterbrechung der Behandlung entschieden werden muss.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-



hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a. Symptome einer Überdosierung:

- seitens des Kreislaufs:
Schwindel, Orthostasesyndrom, Kollaps.
- seitens des Zentralnervensystems:
Müdigkeit und verminderte Reaktionsfähigkeit.

b. Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Eine übermäßige Blutdrucksenkung kann durch Hochlagern der Beine und Volumensubstitution gebessert werden. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, können gefäßverengende Präparate langsam und unter Blutdruckkontrolle intravenös injiziert werden. In ganz seltenen Fällen ist die Gabe von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, 0,5–1,0 mg auf 10 ml mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt) notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend
ATC-Code: C02CA06

Wirkmechanismus

Urapidil führt zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Widerstandes. Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant. Das Herzzeitvolumen wird nicht verändert; ein infolge erhöhter Nachlast vermindertes Herzzeitvolumen kann ansteigen.

Urapidil hat zentrale und periphere Angriffspunkte.

Peripher blockiert Urapidil vorwiegend postsynaptische α_1 -Rezeptoren und hemmt somit den vasokonstriktorisches Angriff der Katecholamine.

Zentral moduliert Urapidil die Aktivität der Kreislaufregulationszentren; dadurch wird eine reflektorische Zunahme des Sympathikotonus verhindert oder der Sympathikotonus gesenkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Applikation von 25 mg Urapidil wird ein biphasischer Verlauf (initiale Verteilungsphase, terminale Eliminationsphase) der Konzentration im Blut gemessen.

Die Verteilungsphase hat eine Halbwertszeit von ca. 35 min. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,8 (0,6–1,2) l/kg. Für die Halbwertszeit der Elimination aus dem Serum wurden 2,7 (1,8–3,9) h nach intravenöser Bolusinjektion gemessen.

Die Plasma-Eiweißbindung von Urapidil (Humanserum) beträgt in vitro 80 %. Diese relativ geringe Plasma-Eiweißbindung von Urapidil könnte erklären, dass bisher keine Interaktionen zwischen Urapidil und stark an Plasma-Eiweiß gebundenen Medikamenten bekannt sind.

Verteilung

Die Substanz penetriert die Blut-Hirnschranke und ist placentagängig.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Urapidil erfolgt vorwiegend in der Leber. Der Hauptmetabolit ist ein am Phenylkern in 4-Stellung hydroxyliertes Urapidil, welches keine nennenswerte antihypertensive Wirkung hat. Der Metabolit O-demethyliertes Urapidil verfügt etwa über die gleiche biologische Aktivität wie Urapidil, entsteht aber nur in geringem Umfang.

Elimination

Die Elimination von Urapidil sowie seiner Metaboliten erfolgt beim Menschen zu 50–70 % renal, davon ca. 15 % der applizierten Dosis als pharmakologisch aktives Urapidil; der Rest wird als Metaboliten, primär als nicht blutdrucksenkendes parahydroxyliertes Urapidil fäkal ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Bei fortgeschrittener Leber- und/oder Niereninsuffizienz sowie bei älteren Patienten sind das Verteilungsvolumen und die Clearance von Urapidil reduziert, die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a. Akute Toxizität

Zur akuten Toxizität wurden Untersuchungen mit Urapidilhydrochlorid an Mäusen und Ratten durchgeführt. Die LD_{50} -Werte (bezogen auf Urapidil-Base) liegen nach oraler Gabe zwischen 508 und 750 mg/kg KG und nach intravenöser Applikation zwischen 140 und 260 mg/kg KG. Vorherrschend im Vergiftungsbild waren Sedierung, Ptosis, Motilitätsminderung, Ausfall der Schutzreflexe und Hypothermie, Dyspnoe, Cyanose, Tremor und Krämpfe mit Todesfolge.

b. Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Studien zur chronischen Toxizität wurden an Ratten nach oraler Gabe mit dem Futter über 6 und 12 Monate mit Dosierungen bis zu 250 mg/kg KG/Tag durchgeführt. Beobachtet wurden Sedierung, Ptosis, verminderte Körpergewichtszunahme, eine Verlängerung des Oestruszyklus und verminderte Uterusgewichte.

Am Hund wurde die chronische Toxizität in Studien über 6 und 12 Monate mit Dosierungen bis zu 64 mg/kg KG geprüft. Dosierungen ab 30 mg/kg KG/Tag verursachten Sedierung, Hypersalivation und Tremor. Klinische oder histopathologische Veränderungen wurden am Hund nicht festgestellt.

c. Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Urapidil zeigte in Untersuchungen an Bakterien (AMES-Test, Host Mediated Assay), an Humanlymphozyten und im Knochenmark-Metaphasetest an der Maus keine mutagenen Eigenschaften. Ein Test auf

DNS-Reparatur an Rattenhepatozyten verlief negativ.

Aus Kanzerogenitätsuntersuchungen an Mäusen und Ratten über 18 und 24 Monate haben sich keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential ergeben. In speziellen Untersuchungen an Ratten und Mäusen zeigte sich, dass Urapidil den Prolaktinspiegel erhöht. Beim Nager führt ein erhöhter Prolaktinspiegel zur Stimulation des Wachstums von Mammagewebe. Aufgrund der Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus ist diese Wirkung für den Menschen bei therapeutischer Dosierung nicht zu erwarten und konnte in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden.

d. Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratte, Maus und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Eine Verlängerung des Oestruszyklus bei weiblichen Ratten wurde in der Reproduktionsstudie, wie auch in den Untersuchungen zur chronischen Toxizität festgestellt. Dieser Effekt, wie auch die verminderten Uterusgewichte im chronischen Versuch werden als Folge des beim Nager nach Behandlung mit Urapidil auftretenden erhöhten Prolaktinspiegels angesehen. Die Fertilität der Weibchen war nicht beeinträchtigt. Aufgrund der erheblichen Speziesunterschiede gibt es jedoch keinen Anhalt für eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen. In klinischen Langzeitstudien konnte eine Beeinflussung des Hypophysen-Gonaden-Systems bei der Frau nicht festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol 1000 mg
Natriumdihydrogenphosphat
Natriummonohydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ebrantil i. v. 50 mg soll nicht mit alkalischen Injektions- und Infusionslösungen gemischt werden, da es aufgrund der sauren Eigenschaften der Injektionslösungen zu einer Trübung oder Ausflockung kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ebrantil i. v. 50 mg Injektionslösung ist 2 Jahre haltbar.

Ebrantil i. v. 50 mg Injektionslösung soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Klarglas (Typ I Ph. Eur.).

Packungen mit 5 Ampullen zu je 10 ml (= 50 mg).

Klinikpackungen mit 50 (10 × 5) Ampullen zu je 10 ml.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 50 Stunden bei 15–25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG**Takeda GmbH**

Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325
Fax: 0800 8253329
E-mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

11941.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

24. August 1988/03. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art.-Nr. 1107101446

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt