

Gebrauchs- und Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebrantil® i.v. 25 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle enthält Urapidil 5 mg/ml (25 mg).

Eine Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 27,35 mg Urapidilhydrochlorid (entspricht 25 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. 25 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 (10 Ampullen Ebrantil i.v. 25 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.

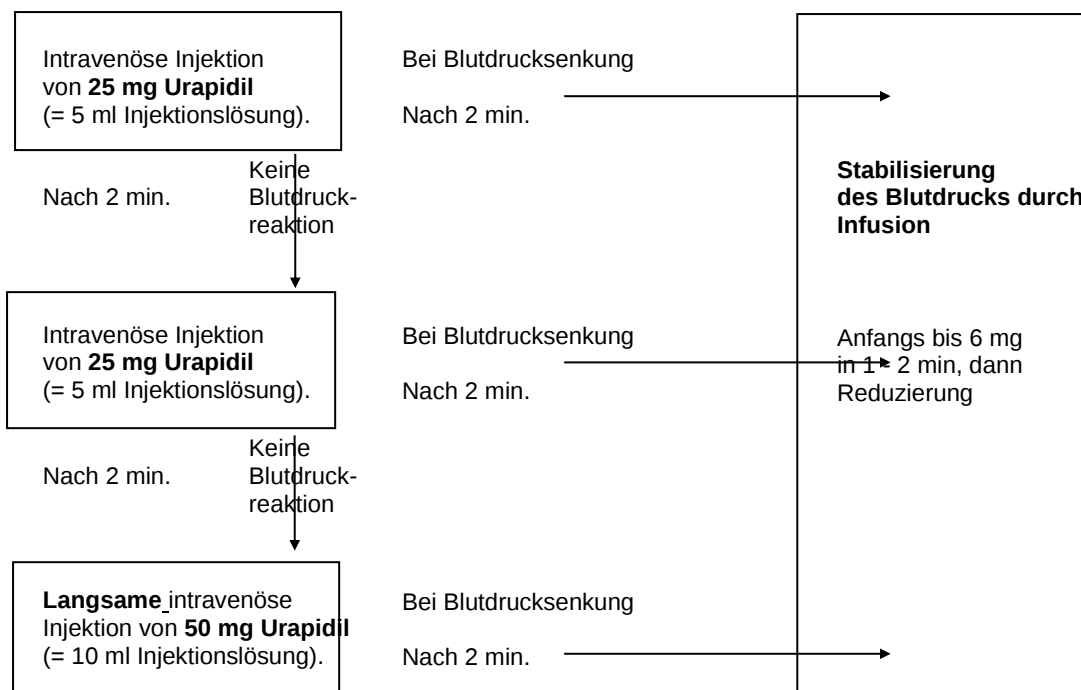
Initiale Richtgeschwindigkeit: 2 mg/min

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

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.

Dosierungsschema



Hinweise

Ebrantil i.v. 25 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 Dosisverringierung von Ebrantil i.v. 25 mg erforderlich sein.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen kann eine Dosisverringierung von Ebrantil i.v. 25 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. 25 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ebrantil i.v. 25 mg ist erforderlich bei

- Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung liegt, wie z. B. Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, bei Lungenembolie oder bei durch Perikard-erkrankungen 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. 25 mg ist entsprechend niedriger zu wählen.

Zu rascher Blutdruckabfall kann zu Bradykardie oder Herzstillstand führen.

Ebrantil i.v. 25 mg enthält Propylenglykol

Ebrantil i.v. 25 mg enthält 500 mg Propylenglykol pro 5 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 Verabreichung 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. 25 mg enthält Natrium

Ebrantil i.v. 25 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Injektionslösung und ist damit praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ebrantil i.v. 25 mg kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker, Vasodilatoren und durch andere blutdrucksenkende 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

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Ebrantil bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Urapidil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3)

Urapidil ist plazentagängig.

Ebrantil darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Urapidil aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Urapidil in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Ebrantil soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien bezüglich der Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Urapidil die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

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

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann Ebrantil i.v. 25 mg, auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, 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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Häufigkeit Organ- system	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	Nicht bekannt
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		Ausbruch von Hyperhidrose	Überempfindlichkeitwie Juckreiz, Hautrötung, Exantheme		Angioödem, Urtikaria

Unterhautzell- gewebes					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit			
Untersuchungen		Unregelmäßige Herzfrequenz		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.

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-Verhältnisses 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 vasokonstriktorischen 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

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,77 l/kg KG. Die Substanz penetriert die Blut-Hirn-Schranke 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 para-hydroxyliertes 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

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an der Maus, der Ratte und dem Kaninchen wurden keine Urapidil bedingten teratogenen Befunde festgestellt.

In toxikologischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität und reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte und Maus wurden Einflüsse auf die männliche Fertilität, sowie histopathologische Befunde in weiblichen Reproduktionsorganen festgestellt.

Der bei weiblichen Ratten beobachtete verlängerte oder fehlende Östruszyklus sowie das verminderte Uterusgewicht werden auf den durch die Behandlung mit Urapidil hervorgerufenen erhöhten Prolaktin-Spiegel zurückgeführt und waren nach Beendigung der Behandlung reversibel. Die weibliche Fertilität war nicht beeinträchtigt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist wegen der Speziesunterschiede unbekannt. In klinischen Langzeitstudien wurde bei der Frau keine Beeinflussung des Hypophysen-Gonaden-Systems beobachtet.

In embryo-fötalen Entwicklungsstudien am Kaninchen wurden bei gleichzeitig auftretender maternaler Toxizität eine erhöhte fötale Mortalitätsrate beobachtet.

Die F1 Generation in Peri-, Postnatal Studien an der Ratte zeigte eine, durch Urapidil bedingte erhöhte fötale Sterblichkeit und ein vermindertes Geburtsgewicht. Die F2 Generation war ohne Befund.

Es wurden keine Daten zur Toxikokinetik (C_{max} , AUC) vorgelegt. Sicherheitsabstände in Bezug zur klinischen Exposition können daher nicht abgeschätzt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol 500 mg
Natriumdihydrogenphosphat
Natriummonohydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ebrantil i.v. 25 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. 25 mg Injektionslösung ist 2 Jahre haltbar.
Ebrantil i.v. 25 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 5 ml (= 25 mg).
Klinikpackungen mit 50 (10 x 5) Ampullen zu je 5 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tel.: 03834 - 3914-0
Fax: 03834 - 3914-119

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

11941.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24. August 1988 / 03. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.