

**Ebrantil® i.v. 50**

Wirkstoff: Urapidilhydrochlorid

**Zusammensetzung**
**Arzneilich wirksamer Bestandteil**

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

**Sonstige Bestandteile**

 Propylenglykol 1000 mg  
 Natriumdihydrogenphosphat und  
 Natriummonohydrogenphosphat  
 Wasser für Injektionszwecke

**Darreichungsformen und Inhalt**

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

**Stoff- oder Indikationsgruppe oder Wirkungsweise**

 Alpha-Rezeptorantagonisten/  
 Synthetische Antihypertonika

**Pharmazeutischer Unternehmer**
**ALTANA Pharma Deutschland GmbH**

 Moltkestraße 4  
 78467 Konstanz  
 Telefon: 0800/295-6666  
 Telefax: 0800/295-5555  
 E-mail: customerservice@altanapharma.de

**Hersteller**
**ALTANA Pharma AG**

 Byk-Gulden-Straße 2  
 78467 Konstanz

**Anwendungsgebiete**

Hypertensive Notfälle (z. B. krisenhafter Blutdruckanstieg), schwere bzw. schwerste Formen der Hochdruckkrankheit, therapieresistenter Hochdruck.

Kontrollierte Blutdrucksenkung bei Hochdruckpatienten während und/oder nach Operationen.

**Gegenanzeigen**

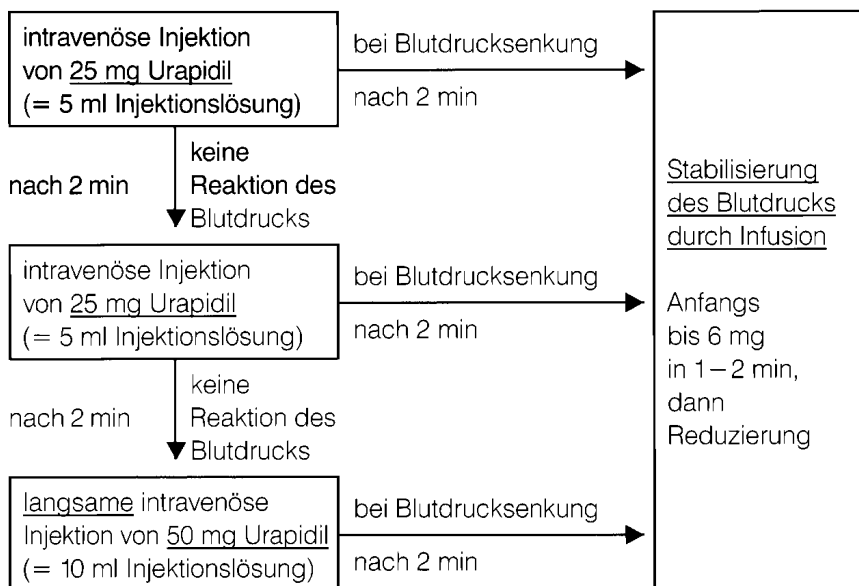
Ebrantil i.v. 50 darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegen einen der Inhaltsstoffe.

Ebrantil i.v. 50 soll bei Aortenisthmusstenose und arteriovenösem Shunt (hämodynamisch nicht wirksamer Dialyse-Shunt ausgenommen) nicht angewendet werden.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Ebrantil i.v. 50 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.

**Dosierungsschema**

**Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise**

Keine

**Wechselwirkungen**

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ebrantil i.v. 50 kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker 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 der Urapidil-Serumspiegelmaxima um 15 % zu rechnen.

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

**Dosierungsanleitung, Art und Dauer 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 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).

Bei Verwendung eines Perfusors zur Gabe der Erhaltungsdosis werden 20 ml Injek-

tionslösung (= 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.

**Hinweise**

– Wird Ebrantil i.v. 50 nicht als erstes blutdrucksenkendes Medikament gegeben, ist ausreichend lange auf den Wirkungseintritt des/der zuvor gegebenen blutdrucksenkenden Mittel(s) zu warten. Die Dosierung von Ebrantil i.v. 50 ist entsprechend niedriger zu wählen.

Zu rascher Blutdruckabfall kann zu Bradykardie oder Herzstillstand führen.

– Bei älteren Patienten 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.

 – Die für dieses Präparat in Frage kommenden Indikationen sind in der Kinderheilkunde äußerst selten. Erfahrungen liegen nicht vor.

Ebrantil i.v. 50 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 Retardkapseln (empfohlene Anfangsdosierung: 2mal 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.

### Anwendungsfehler und Überdosierung

Zeichen einer Überdosierung sind

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

### Therapie 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 i.v. 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.

### 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Siehe Tabelle.

### Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei der Arbeit ohne sicheren Halt beachten?

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

<b>Sehr häufig:</b> mehr als 1 von 10 Behandelten	<b>häufig:</b> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>gelegentlich:</b> weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten	<b>selten:</b> weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
<b>sehr selten:</b> weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle	

Häufigkeit	häufig (≥ 1 % – < 10 %)	gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)	selten (≥ 0,01 % – 0,1 %)	sehr selten (< 0,01 %)
Organsystem				
Herzerkrankungen		Herzklopfen; Tachykardie; Bradykardie; Druckgefühl hinter dem Brustbein; Atemnot		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen		Unregelmäßige Herzschlagfolge		Verminderung der Thrombozytenzahl #
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel; Kopfschmerzen			
Psychiatrische Erkrankungen				Unruhe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse			Priapismus	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Verstopfte Nase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schweißausbruch	Allergische Erscheinungen (Juckreiz, Hautrötung, Exantheme)	

# 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.

### Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels

Ebrantil i.v. 50 Injektionslösung ist 2 Jahre haltbar und darf nicht über 30 °C gelagert werden.

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

### Stand der Information

Oktober 2002

### Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

### Wichtigste Inkompatibilitäten

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

### Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

#### Pharmakologische Eigenschaften

Urapidil führt zu einer ausgewogenen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Widerstandes ohne Reflextachykardie.

Bei erniedrigtem Herzzeitvolumen bewirkt Urapidil durch Senkung von Vor- und Nachlast eine Steigerung des Herzzeitvolumens bei konstanter Herzfrequenz und führt zu einer Ökonomisierung der Herzarbeit.

#### Wirkungsmechanismus

Urapidil hat zentrale und periphere Angriffspunkte

Peripher blockiert Urapidil vorwiegend postsynaptische Alpha-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.

### Toxikologische Eigenschaften

#### a. Akute Toxizität

Zur akuten Toxizität wurden Untersuchungen mit Urapidilhydrochlorid an Mäusen und Ratten durchgeführt. Die LD<sub>50</sub>-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, Schnappatmung, Cyanose, Tremor und Krämpfe vor dem Tod.

#### 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 tumorerzeugendes 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 tumorerzeugendes 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 Be-

handlung 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.

### Pharmakokinetik

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.

Die Metabolisierung von Urapidil erfolgt vorwiegend in der Leber. Der Hauptmetabolit ist ein am Phenylkern in 4-Stellung hydroxiliertes 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.

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.

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.

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

Die Substanz penetriert die Blut-Hirnschranke und ist placentagängig.

### Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf