

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebrantil retard 30 mg - Kapseln
Ebrantil retard 60 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Urapidil

Ebrantil retard 30 mg - Kapseln:

1 Kapsel enthält 30 mg Urapidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 53,53 mg Saccharose

Ebrantil retard 60 mg - Kapseln:

1 Kapsel enthält 60 mg Urapidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 107,07 mg Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Ebrantil retard 30 mg - Kapseln:

Gelbe Kapseln mit dem Aufdruck „Ebr 30“

Ebrantil retard 60 mg - Kapseln:

Kapseln mit rotem Oberteil und rosafarbenem Unterteil mit dem Aufdruck „Ebr 60“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung der Hypertonie

Ebrantil wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für eine behutsame Blutdrucksenkung wird die Behandlung mit einer zweimal täglichen Gabe von Ebrantil 30 mg (entsprechend 2mal täglich 30 mg Urapidil) begonnen.

Ist eine schnellere Blutdrucksenkung erwünscht oder notwendig, so kann die Behandlung auch mit einer zweimal täglichen Gabe von Ebrantil 60 mg (entsprechend 2mal täglich 60 mg Urapidil) begonnen werden. (Die Abenddosis soll allerdings nicht nach 17 Uhr eingenommen werden.)

Die Dosierung kann schrittweise den individuellen Erfordernissen angepasst werden. Eine allfällige Dosiserhöhung bei unzureichender Wirkung hat wegen des zu erwartenden Wirkungsmaximums nicht vor der dritten Behandlungswoche zu erfolgen.

Der Dosierungsbereich für die Erhaltungstherapie beträgt 60 – 120 mg Urapidil pro Tag, wobei die Gesamtmenge auf zwei Einzelgaben verteilt wird. Hierfür stehen Ebrantil 30 mg und 60 mg zur Verfügung.

Eine Tagesmaximaldosis von 180 mg soll nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Vorsichtige Dosierung ist angezeigt bei älteren Patienten (über 65 Jahre), bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz sowie bei Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ebrantil bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollen morgens und abends zu den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Ebrantil Kapseln sind zur Langzeitanwendung geeignet.

Bei Langzeittherapie ist im Allgemeinen in der ersten Behandlungswoche eine schonende Blutdrucksenkung zu erwarten. Ein Wirkungsmaximum tritt durchschnittlich nach etwa 3 Wochen auf.

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Ein Nachlassen der Wirkung, auch bei längerdauernder Anwendung, wurde bisher nicht beobachtet. Als vorteilhaft erweist sich, dass eine beabsichtigte oder versehentliche Unterbrechung der Therapie keine abrupte Blutdrucksteigerung zur Folge hat.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ebrantil ist erforderlich bei:

- Hypovolämie, da eine verstärkte Wirkung von Urapidil zu erwarten ist.
- Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung liegt, wie z.B. Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, bei Lungenembolie oder bei durch Perikarderkrankungen bedingter Einschränkung der Herzaktion.
- Leberfunktionsstörungen
- mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung
- Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren, da keine Untersuchungen hierzu vorliegen
- älteren Patienten (über 65 Jahre)
- Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe auch Abschnitt 4.5)

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, beobachtet. Einzelne Fälle wurden im Zusammenhang mit anderen α -1 Blockern berichtet, daher kann die Möglichkeit eines Klasseneffektes nicht ausgeschlossen

werden. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Katarakt-Operationen führen kann, sollte der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von α -1 Blockern in Kenntnis gesetzt werden.

Ebrantil enthält Saccharose:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose- Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

1 Ebrantil retard 60 mg Kapsel entspricht 0,01 BE, eine 30 mg Kapsel 0,005 BE.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ebrantil kann durch andere gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker, Vasodilatoren und andere blutdrucksenkende Arzneimittel (inklusive Betablocker und Diuretika) sowie durch Zustände mit Volumenmangel (z.B. Diarrhö, Erbrechen) und Alkohol verstärkt werden.

Eine Kombination mit ACE-Hemmern wird wegen mangelnder klinischer Erfahrung nicht empfohlen.

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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ebrantil in der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Ebrantil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, außer der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Urapidil / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

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

Ebrantil ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Urapidil die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3), die Relevanz für den Menschen ist jedoch unbekannt.

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

Ebrantil hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt, auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maß zu Therapiebeginn, bei Präparatewechsel oder in Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Begriffe werden verwendet, um die Häufigkeit von auftretenden Nebenwirkungen einzuordnen:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Als Folge der Blutdrucksenkung kann es besonders zu Therapiebeginn meist vorübergehend zu folgenden Nebenwirkungen kommen:

Häufigkeit \ Organsystem	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie, retrosternale Schmerzen (Angina pectoris-ähnlich), Atemnot		
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Dysregulation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen				Reversible Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Flush, Exantheme	Angioödem, Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verstärkter Harndrang,

				Verstärkung einer Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		Ödeme (infolge erhöhter Flüssigkeitsretention)

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

a) Zeichen einer Überdosierung:

- *seitens des Kreislaufs:*
Schwindel, orthostatischer Blutdruckabfall und 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 i.v. injiziert werden. In ganz seltenen Fällen ist die intravenöse Gabe von Katecholaminen notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten
 ATC-Code: C02CA06

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

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant oder steigt nur geringfügig reflektorisch an. Das Herzzeitvolumen wird nicht verändert; ein infolge erhöhter Nachlast vermindertes Herzzeitvolumen kann ansteigen.

Wirkmechanismus

Urapidil hat zentrale und periphere Angriffspunkte.

Peripher blockiert Urapidil bevorzugt postsynaptische alpha1-adrenerge 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.

Belastungsbedingte Blutdruckspitzen beim Hypertoniker werden gedämpft.

Unter Behandlung mit Urapidil konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden.

Bei erhöhtem pulmonal-arteriellen Druck senkt Urapidil den pulmonalen Widerstand und Druck im kleinen Kreislauf.

Nach oralen Einzeldosen ist ein Wirkungseintritt nach etwa 1 Stunde, ein Wirkungsmaximum nach etwa 4 bis 5 Stunden zu erwarten. Die Wirkdauer beträgt - je nach individuellem Ansprechen und abhängig von der eingenommenen Dosis - ca. 12 bis 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Urapidil wird nach oraler Gabe zu 80-90% im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Retardkapseln gegenüber dem i.v. Standard beträgt ca. 72% (63-80%).

Die relative Bioverfügbarkeit der Retardkapseln gegenüber der oral applizierten Lösung beträgt ca. 92% (83-103%).

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Urapidil beträgt ca. 80%, das Verteilungsvolumen 0,77 l/kg KG. Die maximale Plasmakonzentration der Retardformulierungen wird nach ca. 4-6 Stunden erreicht.

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.

Ein weiterer Metabolit, O-demethyliertes Urapidil, verfügt etwa über die gleiche biologische Aktivität wie Urapidil, entsteht aber nur in geringem Umfang.

Die Substanz penetriert die Blut-Hirn-Schranke und ist placentagängig

Elimination:

Die Elimination von Urapidil sowie seiner Metaboliten erfolgt zu 50-70 % renal, davon ca. 15% der applizierten Dosis als pharmakologisch aktives, unverändertes Urapidil; der Rest wird fäkal ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 4,7 (3,3-7,6) Stunden.

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

Mutagenität und kanzerogenes Potential, Beeinträchtigung der Fertilität

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

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.

Urapidil ist nicht teratogen und hat keinen Einfluss auf säugende Ratten oder deren Nachwuchs; weder während der Säugezeit noch später nach Beendigung des Säugens. Urapidil hat ein gewisses Potential, die männliche und weibliche Fruchtbarkeit zu verringern, sowie embryo-fötale Sterblichkeit zu induzieren bei oralen Dosen, die über der Maximaldosis beim Menschen liegen, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung gering erscheint.

In Reproduktionsstudien und Studien zur chronischen Toxizität wurde eine Verlängerung des Oestruszyklus bei weiblichen Ratten und Mäusen beobachtet; die Relevanz für den Menschen ist jedoch unbekannt.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Tierexperimentelle Studien zur intravenösen Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten bis zu den höchsten getesteten Dosen (300mg/kg) keine Letalität. Befunde wie Sedierung, verminderte motorische Aktivität, Dyspnoe, erhöhte Herzfrequenz, Blutdruckabfall und Muskelhypertonie waren innerhalb weniger Stunden nach der Anwendung reversibel.

Tierexperimentelle Studien zur oralen Toxizität bei wiederholter Gabe mit Dosen von bis zu 250 mg/kg zeigten Befunde wie Sedierung, Ptosis, verminderte Körpergewichtszunahme, Verlängerung des Östruszyklus, vermindertes Uterusgewicht, Hypersalivation und Tremor bei hohen Dosen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Eudragit S (Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2))
Diethylphthalat
Talkum
Hypromellose
Fumarsäure
Ethylcellulose
Hypromellosephthalat
Stearinsäure

Kapselhülle:

Ebrantil retard 30 mg - Kapsel:

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)
gereinigtes Wasser
Ebrantil retard 60 mg-Kapsel:
Gelatine
Erythrosin (E 127)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisenoxid rot (E 172)
gereinigtes Wasser

Drucktinte:

Schellack
Propylenglycol
Eisenoxid schwarz (E 172)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Kunststoffbehältnis mit grauem Schraubverschluss; beide aus Polyethylen.

Packung mit 30 Retardkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ebrantil retard 30 mg - Kapseln: 1-17381

Ebrantil retard 60 mg - Kapseln: 1-18449

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Ebrantil retard 30 mg - Kapseln:

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.06.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.11.2012

Ebrantil retard 60 mg - Kapseln:

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.06.1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:

Rezept- und apothekenpflichtig