

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hypotrit 5 mg/ml – Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 5,47 mg Urapidilhydrochlorid (entspricht 5 mg Urapidil)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,12 mg Natriumdihydrogenphosphat $2\text{H}_2\text{O}$, 0,24 mg Natriummonohydrogenphosphat $2\text{H}_2\text{O}$, Natriumhydroxid zur pH – Einstellung und 100 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblose bis schwach gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 - 6,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertensive Krise
- schwere, schwerste und therapieresistente Formen der Hypertonie
- kontrollierte intra- und/oder postoperative Blutdrucksenkung bei Hypertonien oder Blutdruckkrisen.

Hypotrit wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Hypertensive Krise sowie schwere, schwerste und therapieresistente Formen der Hypertonie:

I.v. Bolusinjektion:

Als Injektion werden 10–50 mg Urapidil langsam – unter laufender Blutdruckkontrolle – intravenös verabreicht. Innerhalb weniger (2-5) Minuten nach der Injektion ist eine blutdrucksenkende Wirkung zu erwarten. Abhängig vom Blutdruckverhalten kann die Injektion wiederholt werden.

I.v. Dauertropfinfusion / Perfusor:

200–250 mg Urapidil verdünnt in 500 ml einer kompatiblen Infusionslösung (z.B. physiologische Kochsalzlösung oder 5- oder 10%ige Glucoselösung).

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

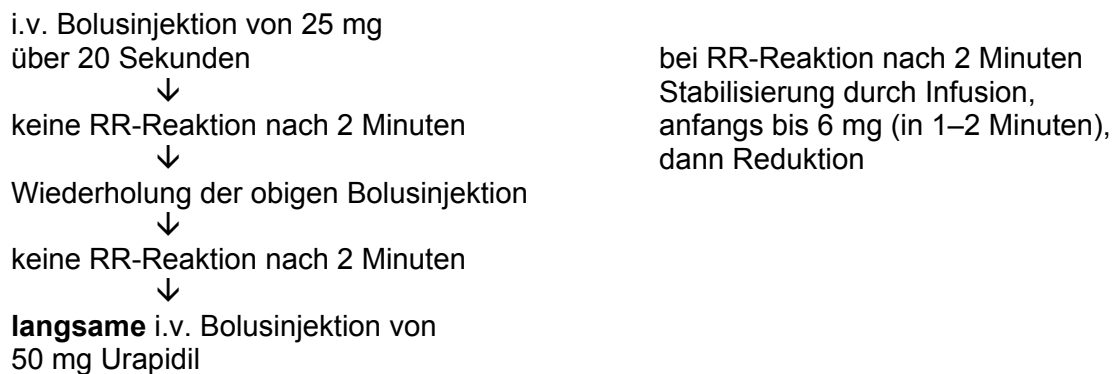
Die kompatible Höchstmenge beträgt 4 mg pro ml Infusionslösung.

Applikationsgeschwindigkeit:

Für die Anfangsdosierung kommt eine Infusionsgeschwindigkeit von maximal 2 mg pro Minute in Frage. Die Erhaltungsdosis (im Mittel 9 mg pro Stunde) und die Dauer der Infusion sind dem Blutdruck anzupassen.

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung wird von der in den ersten 15 Minuten infundierten Dosis bestimmt. Nachfolgend kann der eingestellte Blutdruck mit wesentlich geringeren Dosen aufrechterhalten werden.

Zur kontrollierten intra- und/oder postoperativen Blutdrucksenkung bei Hypertonien oder hypertensiver Krise kann folgendes Dosierungsschema angewendet werden:



Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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.

Patienten mit Nieren- und / oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nieren- und / oder Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisverminderung von Urapidil erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Urapidil bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur i.v. Injektion oder Infusion am liegenden Patienten.

Sowohl ein- oder mehrmalige Injektion als auch intravenöse Langzeitinfusionen sind möglich. Injektionen lassen sich mit anschließender Langzeitinfusion kombinieren.

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.

Zur Infusionsbereitung können physiologische Kochsalzlösung, oder 5- oder 10%ige Glukose-Lösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aortenisthmusstenose
- arteriovenöser Shunt (hämodynamisch nicht wirksamer Dialyse-Shunt ausgenommen)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Hypotrit 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.
- Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren, da keine Untersuchungen hierzu vorliegen.
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen.
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung.
- älteren Patienten (über 65 Jahre).
- Patienten die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, falls Hypotrit nicht als erstes blutdrucksenkendes Medikament gegeben wird. In diesem Fall ist ausreichend lange auf den Wirkungseintritt des/der zuvor gegebenen blutdrucksenkenden Mittel(s) zu warten. Die Dosierung von Hypotrit ist entsprechend niedriger zu wählen. Zu rascher Blutdruckabfall kann zu Bradykardie und Herzstillstand führen.

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.

Hypotrit Injektionslösung enthält Natrium und Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Propylenglycol pro ml Injektionslösung.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Als Konsequenz sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Die Anwendung von Hypotrit – Injektionslösung kann (wegen des enthaltenen Propylenglykols) bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Alpha-Rezeptoren-Blockern (wie u.a. jene, die für urologische Krankheiten gegeben werden), Vasodilatoren und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (inklusive Betablockern und

Diuretika) sowie bei Zuständen, die mit Hypovolämie einhergehen können (Durchfall, Erbrechen) und bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin (H₂-Blocker) 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.

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Urapidil im ersten und zweiten Trimenon und nur sehr begrenzte Erfahrungen im dritten Trimenon vor, deshalb sollte Hypotrit während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verabreicht werden (d.h. wenn die Krankheit selbst für Mutter oder Kind ein ernsthaftes Risiko darstellt, z.B. Eklampsie). Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3)

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Urapidil / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Hypotrit ist deshalb während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Daten zur Fertilität wurden bisher keine erhoben.

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

Hypotrit 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, beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maß zu Therapiebeginn, bei Präparatewechsel oder in Zusammenwirken 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.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$),

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

Häufigkeit				
------------	--	--	--	--

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen		Angstgefühl, Schlafstörungen		Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, retrosternale Schmerzen (Angina pectoris-ähnlich), Atemnot		
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Dysregulation und Kollaps		Flush, Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich: Atemnot			verstopfte Nase	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe, Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schweißausbruch	allergische Hautreaktionen (wie Pruritus, 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			

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: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

(seitens des Kreislaufs:)

Schwindel, orthostatischer Blutdruckabfall und Kollaps; (seitens des Zentralnervensystems:)
Müdigkeit und verminderte Reaktionsfähigkeit.

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: 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 vorwiegend postsynaptische alpha 1-adrenerge 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

Verteilung:

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 Plasma-Eiweißbindung von Urapidil (Humanserum) beträgt in vitro 80%.

Biotransformation:

Die Metabolisierung von Urapidil erfolgt vorwiegend über die 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

50-70% der Dosis werden renal eliminiert, davon ca. 15% der applizierten Dosis als pharmakologisch aktives, unverändertes Urapidil, der Rest wird fäkal ausgeschieden.

Für die Halbwertszeit der Elimination aus dem Serum wurden 2,7 (1,8-3,9) h nach intravenöser Bolusinjektion gemessen.

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

Akute Toxizität

Zur akuten Toxizität wurden Untersuchungen mit Urapidilhydrochlorid an Mäusen und Ratten durchgeführt. Die LD₅₀-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.

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 sowie nach oraler Gabe mit Schlundsonde über 3 und 12 Monate mit Dosierungen bis zu 125 mg/kg/Tag durchgeführt. Beobachtet wurden Sedierung, Ptosis, verminderte Körpergewichtszunahme, eine Verlängerung des Oestruszyklus und vermindertes Uterusgewicht.

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. Histopathologische Veränderungen wurden am Hund nicht festgestellt.

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.

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.

Reproduktionstoxizität

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

Eine Verlängerung des Oestruszyklus bei weiblichen Ratten wurde in den Reproduktionsstudien, 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 keine Beeinflussung des Hypophysen-Gonaden-Systems bei der Frau festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 2H₂O
Salzsäure 10%
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Hypotrit soll nicht mit alkalischen Injektions- und Infusionslösungen gemischt werden, da es auf Grund der sauren Eigenschaften der Injektionslösung zu einer Trübung oder Ausflockung kommen kann.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 28 Tage bei 2°C bis 8°C und bei Raumtemperatur 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. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglasampulle der hydrolytischen Klasse I (Ph.Eur.)

5/50 x 5 ml/25 mg Ampullen
5/50 x 10 ml/50 mg Ampullen
5/50 x 20 ml/100 mg Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.
Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.
Nur klare und farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden.
Vorsichtig handhaben, Hautkontakt vermeiden.

Zur Infusionsbereitung können physiologische Natriumchlorid-Lösung, 5- oder 10%ige Glukose-Lösung verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-26112

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.10.2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.