ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uratens 30 mg Hartkapsel, retardiert

Uratens 60 mg Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Uratens 30 mg Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Urapidil.

Jede Uratens 60 mg Hartkapsel, retardiert enthält 60 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Uratens 30 mg: Kapsel Nr. 4 mit transparentem dunkelgelbem Unterteil und opakweißem, mit kleinen, runden, beigefarbenen Pellets gefülltem Oberteil.

Uratens 60 mg: Kapsel Nr. 2 mit transparentem hellblauem Unterteil und opakweißem, mit kleinen, runden, beigefarbenen Pellets gefülltem Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 30 mg Urapidil.

Zum Erreichen einer schnelleren Blutdrucksenkung kann die Behandlung mit zweimal täglich 60 mg Urapidil begonnen werden.

Die Dosis kann schrittweise an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Die Dosierungsspanne für die Erhaltungstherapie beträgt 60–180 mg Urapidil pro Tag bei Aufteilung der Gesamtdosis auf zwei Einnahmen.

Bei der Behandlung von Bluthochdruck mit diesem Arzneimittel sind regelmäßige ärztliche Kontrollen notwendig.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine niedrigere Dosierung notwendig sein.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen kann eine niedrigere Dosierung notwendig sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten müssen blutdrucksenkende Arzneimittel mit Vorsicht angewendet und zu Beginn niedrig dosiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Uratens bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die Kapseln morgens und abends zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Kapseln müssen im Ganzen mit Flüssigkeit eingenommen werden und dürfen nicht geteilt, zerstoßen, zerkaut oder aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Uratens soll bei Aortenisthmusstenose und arteriovenösem Shunt (ausgenommen hämodynamisch nicht aktive Dialyse-Shunts) nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen

- Bei Herzinsuffizienz, die durch eine Beeinträchtigung der mechanischen Funktion wie beispielsweise Stenose der Aorten- oder Mitralklappen verursacht wird, bei Lungenembolie oder eingeschränkter Herzleistung infolge einer perikardialen Erkrankung;
- bei Kindern, da keine Daten zur Verfügung stehen;
- bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen;
- bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen;
- bei älteren Patienten;
- bei Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, z. B. Galactosämie, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder zuvor mit Tamsulosin oder anderen Alpha-1-Blockern behandelt wurden, wurde während einer Kataraktoperation eine Erschlaffung des Iris Muskels (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) beobachtet. Ein Gruppeneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.
IFIS kann das Risiko für Komplikationen am Auge während und nach der Kataraktoperation erhöhen. Der Augenarzt des Patienten muss über bestehende oder frühere Behandlungen mit Alpha-1-Blockern informiert werden.

Uratens enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Uratens nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil kann durch die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptor-Blockern, wie u.a. solche, die für urologische Beschwerden gegeben werden, Vasodilatoren und andere blutdrucksenkende Arzneimittel und bei Beschwerden, die mit einer Hypovolämie einhergehen (Durchfall, Erbrechen) sowie durch den Konsum von Alkohol verstärkt werden.

Die Kombination von Urapidil mit Baclofen ist nur mit Vorsicht in Erwägung zu ziehen, da Baclofen die blutdrucksenkende Wirkung steigern kann.

Gleichzeitig gegebenes Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Urapidil. Da sich die Serumkonzentration von Urapidil um wahrscheinlich 15% erhöht, muss eine Dosisreduktion erwogen werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Imipramin (blutdrucksenkende Wirkung und Risiko einer orthostatischen Hypotonie),
- Neuroleptika (blutdrucksenkende Wirkung und Risiko einer orthostatischen Hypotonie),
- Amifostin (blutdrucksenkende Wirkung und Risiko einer orthostatischen Hypotonie) und
- Kortikoide (Minderung der blutdrucksenkenden Wirkung durch Wasser-Natrium-Retention).

Aufgrund mangelnder Erfahrung wird die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern zurzeit nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Uratens während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es liegen keine adäquaten Daten zur Verwendung von Urapidil bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität ohne Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Begrenzungen der Studien ist das potentielle Risiko für den Menschen nicht bekannt.

Stillzeit

Aufgrund fehlender Daten zur Ausscheidung von Urapidil in die Muttermilch wird empfohlen, im Fall einer Behandlung mit Uratens nicht zu stillen.

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

Dieses Arzneimittel hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Reaktion auf die Behandlung kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Das gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn, nach Änderungen der Behandlung oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung der Nebenwirkungen werden die folgenden Häufigkeiten verwendet:

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	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Herzerkrankungen		Palpitationen; Tachykardie; Bradykardie; Druckgefühl oder Schmerzen im Brustkorb (ähnlich den Symptomen einer Angina pectoris)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen; Durchfall; Mundtrockenheit			
Allgemeine Erkrankungen und		Müdigkeit		Ödeme	

Beschwerden am Verabreichungsort					
Untersuchungen				Reversibler Anstieg leberspezifischer Enzyme Thrombozytopenie*	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel; Kopfschmerzen,				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		Ruhelosigkeit	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verstärkter Harndrang oder Verschlechterung einer Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Symptome allergischer Hautreaktionen (Pruritus, Ausschläge, Exanthem)			Angioödem, Urtikaria
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Dysregulation			

*In sehr selten Fällen wurde unter Anwendung von Uratens eine Verminderung der Thrombozytenzahl beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung mit Urapidil wurde, z. B. in immunhämatologischen Untersuchungen, nicht nachgewiesen.

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

Symptome einer Überdosierung sind Schwindel, orthostatische Hypotonie und Kollaps sowie Müdigkeit und vermindertes Reaktionsvermögen.

Behandlung einer Überdosierung

Ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks kann durch Hochlagern der Beine und durch Volumenersatztherapie behoben werden. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, können bei Überwachung des Blutdrucks blutgefäßverengende Präparate langsam intravenös injiziert werden. In sehr seltenen Fällen ist die Gabe von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, 0,5 - 1,0 mg mit isotoner Natriumchloridlösung auf 10 ml verdünnt) erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTIADRENERGIKA, PERIPHER WIRKENDE, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: C02CA06

Urapidil senkt durch eine Minderung des peripheren Gefäßwiderstands den systolischen und diastolischen Blutdruck.

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant.

Die Herzleistung wird nicht verändert. Eine infolge erhöhter Nachlast verminderte Herzleistung kann gesteigert werden.

Wirkmechanismus

Urapidil ist sowohl zentral als auch peripher wirksam.

- Peripher: Urapidil blockiert vor allem postsynaptische Alpha-Rezeptoren und hemmt so die vasokonstriktive Wirkung von Katecholaminen.
- Zentral: Urapidil hat zudem eine zentrale Wirkung. Es moduliert die Aktivität der Gehirnzentren, die das Kreislaufsystem regulieren. Dadurch wird die reaktive Zunahme des Sympathikotonus gehemmt oder der Sympathikotonus reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe von Urapidil werden 80% bis 90% des Wirkstoffs im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Die Plasmaproteinbindung von Urapidil beträgt ca. 80% bei einem Verteilungsvolumen von 0,77 l/kg Körpergewicht. Die Spitzenkonzentration im Plasma der retardierten Darreichungsformen wird nach ca. 4-6 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 4,7 (3,3- bis 7,6) Stunden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit der retardierten Kapseln beträgt im Vergleich zum intravenös gegebenen Standard ca. 72% (63-80%).

Die relative Bioverfügbarkeit der retardierten Kapseln beträgt im Vergleich zur oral angewendeten Lösung 92% (83-103%).

Metabolisierung

Urapidil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit, der keine bedeutende blutdrucksenkende Wirkung aufweist, ist an der 4. Position des Phenytrings hydroxiliertes Urapidil. Der O-demethylierte Urapidil-Metabolit weist ungefähr dieselbe biologische Aktivität wie Urapidil auf, wird aber in nur geringem Umfang gebildet.

Beim Menschen werden Urapidil und seine Metaboliten zu ca. 50-70% über die Nieren ausgeschieden, davon ca. 15% der gegebenen Dosis als pharmakologisch aktives Urapidil. Der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei bestehender fortgeschrittener Leber- und/oder Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten sind das Verteilungsvolumen und die Ausscheidung von Urapidil verringert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert.

Urapidil passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Studien zur akuten Toxizität wurden mit Urapidil-Hydrochlorid an Mäusen und Ratten durchgeführt. Die LD₅₀ (bezogen auf die Urapidil-Base) nach oraler Verabreichung liegt zwischen 508 und 750 mg/kg Körpergewicht KG und nach intravenöser Verabreichung zwischen 140 und 260 mg/kg KG.

Toxische Wirkungen zeigten sich vor allem in Form von Sedierung, Ptosis, verminderte Motilität, Verlust der Schutzreflexe und Hypothermie, Luft schnappen, Zyanose, Tremor und Krampfanfälle mit Todesfolge.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

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

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Urapidil zeigte in Bakterientests (AMES-Test, Host Mediated Assay), in Untersuchungen an Humanlymphozyten und im Knochenmark-Metaphase-Test an der Maus keine mutagenen Eigenschaften. Ein Test zur DNA-Reparatur an Rattenhepatozyten war negativ.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten über 18 und 24 Monate ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. 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 Brustgewebe. Vor dem Hintergrund der Kenntnisse über den Wirkmechanismus ist diese Wirkung beim Menschen bei therapeutischer Dosierung nicht zu erwarten und wurde in klinischen Studien nicht beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Mäusen und Kaninchen ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine Reproduktionstoxizität von Urapidil. Die unerwünschten Wirkungen waren verminderte Trächtigkeitsrate bei Ratten, verminderte Gewichtszunahme und Futter- und Wasseraufnahme bei trächtigen Kaninchen, verminderte Zahl lebender Feten bei Kaninchen sowie verminderte perinatale Überlebensrate und Gewichtszunahme bei neugeborenen Ratten.

In der Studie zur Reproduktionstoxizität wurde, wie auch in den Untersuchungen zur chronischen Toxizität, eine Verlängerung des Östruszyklus bei weiblichen Ratten festgestellt. Dieser Effekt, wie auch die verminderten Uterusgewichte bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität, wird dem bei Nagern nach Verabreichung von Urapidil auftretenden erhöhten Prolaktinspiegel zugeschrieben. Die Fertilität der Weibchen war nicht beeinträchtigt.

Aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen den Spezies gelten diese Ergebnisse jedoch als nicht relevant für den Menschen. Eine Beeinflussung der Hypophysen-Gonaden-Achse bei der Frau konnte in klinischen Langzeitstudien nicht festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Hypromellose
Fumarsäure
Ethylcellulose
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)
Hypromellosephthalat
Dibutylsebacat

Kapselhülle 30 mg:

Gelatine
Titandioxid
Erythrosin (E 127)
Chinolingelb (E 104)

Kapselhülle 60 mg:

Gelatine
Titandioxid
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polypropylen mit Polyethylen-Verschluss mit Trockenmittel.

Packungen mit 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln, retardiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Stragen Nordic A/S
Helsingørgade 8C
DK-3400 Hillerød
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

Uratens 30 mg: Zul.-Nr. 136690

Uratens 60 mg: Zul.-Nr. 136691

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.12.2015/27.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig