

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uragelan® 30 mg-Hartkapseln, retardiert

Uragelan® 60 mg-Hartkapseln, retardiert

Uragelan® 90 mg-Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Uragelan 30 mg-Hartkapseln, retardiert

1 Hartkapsel enthält 30 mg Urapidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 60 mg Zuckerkügelchen (enthalten Saccharose).

Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert

1 Hartkapsel enthält 60 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 120 mg Zuckerkügelchen (enthalten Saccharose) und 0,0038 mg Azorubin (E 122).

Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert

1 Hartkapsel enthält 90 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 180 mg Zuckerkügelchen (enthalten Saccharose), 0,0569 mg Azorubin (E 122) und 0,2736 mg Cochenillerot A (E 124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Uragelan 30 mg-Hartkapseln, retardiert

Hartgelatinekapseln (Größe 4) mit undurchsichtigem weißem Oberteil und transparentem orangem Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen kugelförmigen Pellets.

Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert

Hartgelatinekapseln (Größe 2) mit undurchsichtigem weißem Oberteil und transparentem blauem Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen kugelförmigen Pellets.

Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert

Hartgelatinekapseln (Größe 1) mit undurchsichtigem rotem Ober- und Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen kugelförmigen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung der Hypertonie.

Uragelan 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 Uragelan 30 mg Hartkapseln, retardiert (entsprechend 2-mal täglich 30 mg Urapidil) begonnen.

Ist eine schnellere Blutdrucksenkung erwünscht oder notwendig, so kann die Behandlung auch mit einer zweimal täglichen Gabe von Uragelan 60 mg Hartkapseln, retardiert (entsprechend 2-mal 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 bis 180 mg Urapidil pro Tag, wobei die Gesamtmenge auf zwei Einzeldosen verteilt wird. Hierfür stehen Uragelan 30 mg, 60 mg und 90 mg, retardiert zur Verfügung.

Eine Tagesmaximaldosis von 180 mg darf nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Eine Dosisanpassung kann notwendig sein bei älteren Patienten (über 65 Jahre), bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz sowie bei Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sind morgens und abends zu den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Uragelan ist 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 Uragelan 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 Uragelan 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, ist der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von α_1 -Blockern in Kenntnis zu setzen.

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

Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Azorubin (E 122), welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert

Dieses Arzneimittel enthält die Farbstoffe Azorubin (E 122) und Cochenillerot A (E 124), welche allergische Reaktionen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Uragelan kann durch andere gleichzeitig verabreichte α -Rezeptorenblocker, Vasodilatoren und andere blutdrucksenkende Arzneimittel (einschließlich 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.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Uragelan in der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die

Anwendung von Urapidil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, außer der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Die Anwendung von Uragelan bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Urapidil/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Uragelan 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

Uragelan 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

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 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	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Organsystem				
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				Thrombozytopenie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlafstörungen		Unruhe
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerzen			
<i>Herzerkrankungen</i>		Herzklopfen Tachykardie Bradykardie Retrosternale Schmerzen (Angina pectoris-ähnlich) Atemnot		
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Orthostatische Dysregulation		

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Verstopfte Nase		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Erbreche Diarrhoe Mundtrockenheit		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Reversible Erhöhung leberspezifischer Enzyme
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hyperhidrose Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Flush, Exantheme	Angioödem Urtikaria	
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>				Verstärkter Harndrang Verstärkung einer Harninkontinenz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Priapismus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		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: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Anzeichen 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: 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 α_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.

Belastungsbedingte Blutdruckspitzen bei Hypertonikern 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 bis 90% im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

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

Die relative Bioverfügbarkeit der Retardkapseln gegenüber der oral applizierten Lösung beträgt ca. 92% (83 bis 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 bis 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 plazentagängig.

Elimination

Die Elimination von Urapidil sowie seiner Metaboliten erfolgt zu 50 bis 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 bis 7,6) Stunden.

Bei fortgeschrittener Leber- und/der 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 Östruszyklus 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

Zuckerkügelchen
Hypromellose (E 15)
Fumarsäure
Talkum
Hyromellosephtalat (HP 55)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)
Diethylphthalat
Stearinsäure
Ethylcellulose

Kapselhülle

Uragelan 30 mg-Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Natriumdodecylsulfat
Chinolingelb (E 104)
Erythrosin (E 127)
Gereinigtes Wasser

Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Brillantblau (E 133)
Azorubin (E 122)
Gereinigtes Wasser

Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Cochenillerot A (E 124)
Azorubin (E 122)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 50 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Uragelan 30 mg-Hartkapseln, retardiert

HDPE-Behältnisse mit PP-Deckel und Trocknungsmittel; 50-ml-Behältnisse mit 30, 50 und 60 Hartkapseln, 125 ml-Behältnisse mit 100 Hartkapseln.
HDPE-Behältnisse mit PP-Deckel und Versiegelungsfolie; 50-ml-Behältnisse mit 30, 50 und 60 Hartkapseln, 120 ml-Behältnisse mit 100 Hartkapseln.

Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert

HDPE-Behältnisse mit PP-Deckel und Trocknungsmittel; 50-ml-Behältnisse mit 30 Hartkapseln, 125 ml-Behältnisse mit 50, 60 und 100 Hartkapseln.

HDPE-Behälter mit PP-Deckel und Versiegelungsfolie, 50-ml-Behälter mit 30 Hartkapseln, 120 ml-Behälter mit 50, 60 und 100 Hartkapseln.

Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert

HDPE-Behälter mit PP-Deckel und Trocknungsmittel; 50 ml-Behälter mit 30 Hartkapseln, 125 ml-Behälter mit 50, 60 und 100 Hartkapseln.

HDPE-Behälter mit PP-Deckel und Versiegelungsfolie; 50 ml-Behälter mit 30 Hartkapseln, 120 ml-Behälter mit 50, 60 und 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr. Uragelan 30 mg-Hartkapseln, retardiert: 140189

Z.Nr. Uragelan 60 mg-Hartkapseln, retardiert: 140190

Z.Nr. Uragelan 90 mg-Hartkapseln, retardiert: 140191

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.