

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapseln, retardiert
Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert
Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Urapidil.
Jede Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapsel, retardiert enthält 60 mg Urapidil.
Jede Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapsel, retardiert enthält 90 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapseln, retardiert
Saccharose

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert
Saccharose, Azorubin (E 122, 0,004 mg)

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert
Saccharose, Azorubin (E 122, 0,057 mg), Ponceau 4R (E 124, 0,274 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, retardiert

Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapseln, retardiert
Weiße bis fast weiße runde Pellets in einer Kapsel der Größe „4“ mit einem weißen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem orangenen, durchsichtigen Kapselunterteil.

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert
Weiße bis fast weiße runde Pellets in einer Kapsel der Größe „2“ mit einem weißen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem blauen, durchsichtigen Kapselunterteil.

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert
Weiße bis fast weiße runde Pellets in einer Kapsel der Größe „1“ mit einem roten, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem roten, undurchsichtigen Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Urapidil Bluefish wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis ist 30 mg Urapidil 2-mal täglich.

Für eine schnellere Blutdrucksenkung kann die Behandlung auch mit einer 2-mal täglichen Gabe von 60 mg Urapidil begonnen werden.

Die Dosis kann schrittweise den individuellen Erfordernissen angepasst werden. Der Dosierungsbereich für die Erhaltungstherapie beträgt 60 - 180 mg Urapidil pro Tag, wobei die Gesamtmenge auf zwei Einzelgaben verteilt wird.

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss eine antihypertensive Behandlung mit entsprechender Vorsicht und anfangs mit geringen Dosen erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Urapidil Bluefish bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollen morgens und abends zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln müssen ganz mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, gekaut oder aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung ist erforderlich bei

- Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung, wie z. B. einer Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, einer Lungenembolie oder einer die Herzfähigkeit einschränkenden Perikarderkrankung liegt.
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen.
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung.
- älteren Patienten.
- Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin und anderen α -1

Blockern erhielten, beobachtet. Die Möglichkeit eines Klasseneffektes kann 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.

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

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert enthalten einen Azo-Farbstoff (Azorubin (E 122)), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert enthalten Azo-Farbstoffe (Azorubin (E 122) und Ponceau 4R (E 124), rote Färbung), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorblocker, einschließlich der für urologische Erkrankungen, Vasodilatoren und durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel sowie durch Zustände mit Volumenmangel (z. B. Durchfall, Erbrechen) und Alkohol verstärkt werden.

Die Kombination von Urapidil mit Baclofen ist mit Vorsicht in Betracht zu ziehen, da Baclofen die blutdrucksenkende Wirkung verstärken kann.

Gleichzeitig verabreichtes Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Urapidil. Die Urapidilkonzentration im Serum wird wahrscheinlich um 15% ansteigen, sodass eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen ist.

Folgende gleichzeitige Verabreichungen sollen mit Vorsicht in Betracht gezogen werden:

- 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
- Corticoide (Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung durch Hydronatriumretention)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Urapidil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Urapidil ist placentagängig.

Urapidil Bluefish ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Urapidil aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Urapidil in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Urapidil Bluefish ist während der Stillzeit nicht anzuwenden.

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).

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

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

Die Reaktion auf die Behandlung kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, nach Änderungen in der Behandlung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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).

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Organsystem				
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (Angina- pectoris-ähnlich)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltra- kts	Übelkeit	Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsor- t		Müdigkeit	Ödeme	
Untersuchungen			Reversible Erhöhung leberspezifisch er Enzyme, Verminderung der Thrombozyten zahl*	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerze n			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Unruhe	
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Verstärkter Harndrang oder Verstärkung einer Harninkontine- nz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgan- e und der Brustdrüse			Priapismus	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Symptome einer kutanen allergischen Reaktion (Juckreiz, Hautausschläge, Exantheme)		Angioödem, Urtikaria

Gefäßkrankungen		Orthostatische Dysregulation		
-----------------	--	------------------------------	--	--

*In sehr seltenen Fällen ist in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Urapidil eine Verminderung der Thrombozytenzahl beobachtet worden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Urapidil-Behandlung konnte - beispielsweise durch immunhämatologische Untersuchungen - nicht nachgewiesen werden.

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, orthostatischer Blutdruckabfall und Kollaps sowie 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 intravenös injiziert werden. In sehr seltenen Fällen ist die Gabe von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, 0,5 - 1,0 mg auf 10 ml mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt) notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant.

Das Herzzeitvolumen wird nicht verändert; ein infolge erhöhter Nachlast vermindertes Herzzeitvolumen kann ansteigen.

Wirkmechanismus

Urapidil hat zentrale und periphere Angriffspunkte.

- Peripher: Urapidil blockiert vorwiegend postsynaptische Alpha-Rezeptoren und hemmt somit die vasokonstriktorische Wirkung der Katecholamine.

- Zentral: Urapidil hat auch eine zentrale Wirkung. Urapidil moduliert die Aktivität der Kreislaufregulationszentren; dadurch wird eine reflektorische Zunahme des Sympathikotonus verhindert oder der Sympathikotonus gesenkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Die relative Bioverfügbarkeit der Hartkapseln, retardiert gegenüber der oral applizierten Lösung beträgt 92 (83 - 103) %.

Die maximale Plasmakonzentration der Retardformulierungen wird nach ca. 4 - 6 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Urapidil beträgt ca. 80 %, das Verteilungsvolumen 0,77 L/kg Körpergewicht. Die Substanz passiert die Blut-Hirn-Schranke und ist placentagängig.

Biotransformation

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.

Elimination

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

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

Studien mit Urapidilhydrochlorid wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt, um die akute Toxizität zu testen. Die LD₅₀ (bezogen auf Urapidilbase) liegt nach oraler Gabe zwischen 508 und 750 mg/kg Körpergewicht (KG) und nach intravenöser Gabe zwischen 140 und 260 mg/kg KG.

Die Toxizität wurde überwiegend als Sedierung, Ptosis, verminderte Beweglichkeit, Verlust des Schutzreflexes und Unterkühlung, Atemnot, Zyanose, Zittern und Krämpfe vor dem Tod beobachtet.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Studien an Ratten zur chronischen Toxizität bei oraler Gabe mit Futter mit Dosen bis zu 250 mg/kg KG/Tag wurden über 6 und 12 Monate durchgeführt. Befunde wie Sedierung, Ptosis, verminderte Körpergewichtszunahme, Verlängerung des Östruszyklus und vermindertes Uterusgewicht wurden beobachtet.

Studien an Hunden zur chronischen Toxizität mit Dosen bis zu 64 mg/kg KG wurden über 6 und 12 Monate durchgeführt. Bei Dosen über 30 mg/kg KG/Tag wurden Sedierung, Hypersalivation und Tremor beobachtet. Beim Hund wurden keine klinischen oder histopathologischen Veränderungen festgestellt.

Mutagenität und kanzerogenes 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 DNA-Reparaturtest an Rattenhepatozyten war negativ.

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.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an der Maus, der Ratte und dem Kaninchen wurden keine Urapidil bedingten teratogenen Befunde festgestellt.

In toxikologischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität und reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte und Maus wurden Einflüsse auf die männliche Fertilität, sowie histopathologische Befunde in weiblichen Reproduktionsorganen festgestellt.

Der bei weiblichen Ratten beobachtete verlängerte oder fehlende Östruszyklus sowie das verminderte Uterusgewicht werden auf den durch die Behandlung mit Urapidil hervorgerufenen erhöhten Prolaktin-Spiegel zurückgeführt und waren nach Beendigung der Behandlung reversibel. Die weibliche Fertilität war nicht beeinträchtigt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist wegen der Speziesunterschiede unbekannt. In klinischen Langzeitstudien wurde bei der Frau keine Beeinflussung des Hypophysen-Gonaden-Systems beobachtet.

In embryo-fötalen Entwicklungsstudien am Kaninchen wurden bei gleichzeitig auftretender maternaler Toxizität eine erhöhte fötale Mortalitätsrate beobachtet.

Die F1 Generation in Peri-, Postnatal Studien an der Ratte zeigte eine durch Urapidil bedingte erhöhte fötale Sterblichkeit und ein vermindertes Geburtsgewicht. Die F2 Generation war ohne Befund. Es wurden keine Daten zur Toxikokinetik (C_{max} , AUC) vorgelegt. Sicherheitsabstände in Bezug zur klinischen Exposition können daher nicht abgeschätzt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets, Hypromellose, Fumarsäure, Talkum, Hypromellosephthalat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2), Diethylphthalat, Stearinsäure (50), Ethylcellulose (7 cps)

Kapselhülle:

30 mg:

Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Erythrosin (E 127), Chinolingelb (E 104)

60 mg:

Gelatine, Titandioxid (E 171), Brilliantblau FCF (E 133), Azorubin (E 122)

90 mg:

Gelatine, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Ponceau 4R (E 124), Azorubin (E 122)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche fest verschlossen halten.

Die Hartkapseln innerhalb von 50 Tagen nach Anbruch der Flasche verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Flasche mit PP Deckel, der Trocknungsmittel enthält.

Packung mit 30, 50, 60 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
11330 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapseln, retardiert: Z.Nr.: 139406

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert: Z.Nr.: 139408

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert: Z.Nr.: 139407

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.