

FACHINFORMATION

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

Sucrose

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert

- Sucrose
- Azorubin (E 122, 0,004 mg)

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert

- Sucrose
- 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

Weiß bis cremefarbene, runde Pellets in einer Kapsel der Größe „4“ mit einem weißen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem orangefarbenen, durchsichtigen Kapselunterteil

Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert

Weiß bis cremefarbene, runde Pellets in einer Kapsel der Größe „2“ mit einem weißen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem blauen, durchsichtigen Kapselunterteil

Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert

Weiß bis cremefarbene, runde Pellets in einer Kapsel der Größe „1“ mit einem roten, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem roten, undurchsichtigen Kapselunterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bluthochdruck

Urapidil Bluefish ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Zum Erreichen einer schnelleren 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine niedrigere Dosis erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung kann bei Langzeitbehandlung eine Dosisverringerung von Urapidil Bluefish 30 mg/60 mg/90 mg erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen kann bei Langzeitbehandlung eine Dosisverringerung von Urapidil Bluefish 30 mg/60 mg/90 mg erforderlich sein.

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 Kapseln sollen morgens und abends zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt werden und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut 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 liegt, wie z. B. Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose, bei Lungenembolie oder bei durch Perikard-Erkrankungen bedingter Einschränkung der Herzleistung.
- bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.
- bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung.
- bei älteren Patienten.
- bei 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 während einer Katarakt-Operation bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder zuvor mit Tamsulosin oder anderen Alpha-1-Blockern behandelt worden sind, beobachtet. Die Möglichkeit eines Klasseneffektes kann nicht ausgeschlossen werden.
- Da IFIS das Risiko für Komplikationen am Auge während und nach einer Katarakt-Operation erhöhen kann, sollte der Ophthalmologe vor der Operation von der bestehenden oder früheren Behandlung mit Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt werden.

Urapidil Bluefish enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Urapidil Bluefish 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), 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, wie u. a. solche, die für urologische Beschwerden gegeben werden, Vasodilatoren und durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel sowie durch Zustände mit Volumenmangel (z. B. Durchfall, Erbrechen) und durch den Konsum von Alkohol verstärkt werden.

Die Kombination von Urapidil mit Baclofen sollte mit Vorsicht angewendet werden, da Baclofen die blutdrucksenkende Wirkung verstärken kann.

Gleichzeitig gegebenes Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Urapidil. Da sich die Serumkonzentration von Urapidil um wahrscheinlich 15 % erhöht, sollte 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
- Korticoide (Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung durch Wasser-Natrium-Retention)

Da noch keine ausreichenden Erfahrungen in der gleichzeitigen Behandlung 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.

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

Urapidil ist plazentagängig.

Urapidil Bluefish darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Urapidil aufgrund des klinischen Zustandes der Schwangeren 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 darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Urapidil Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, nach Änderungen der Behandlung oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei 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				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Unruhe	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (Angina-pectoris-ähnlich)		
Gefäßerkrankungen		Blutdruckabfall beim Lagewechsel (Orthostatische Dysregulation)		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Überempfindlichkeit wie Juckreiz, Hautrötung, Exantheme		Angioödem, Urtikaria
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Verstärkter Harn-drang oder Verstärkung einer Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Ödeme	
Untersuchungen			Reversible Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Verminderung der Thrombozytenzahl*	

*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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung sind Schwindel, orthostatischer Blutdruckabfall, Kollaps sowie Müdigkeit und verminderte Reaktionsfähigkeit.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein übermäßiger Blutdruckabfall kann durch Hochlagern der Beine und Volumensubstitution gebessert werden. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, können blutgefäßverengende Präparate langsam und unter Blutdruckkontrolle intravenös injiziert werden. In ganz seltenen Fällen ist die intravenöse Gabe von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, 0,5 - 1,0 mg mit isotonischer Natriumchloridlösung auf 10 ml verdünnt) notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant.

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

Urapidil ist sowohl zentral als auch peripher wirksam.

- Peripher: Urapidil blockiert vorwiegend postsynaptische Alpha-1-Rezeptoren und hemmt so den vaso-konstriktive Wirkung von Katecholaminen.
- Zentral: Urapidil hat zudem eine zentrale Wirkung. Es moduliert die Aktivität der Gehirnzentren, die das Kreislaufsystem regulieren. Dadurch wird die reflektorische Zunahme des Sympathikotonus gehemmt 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 beträgt im Vergleich zum intravenös gegebenen Standard ca. 72 % (63 % – 80 %).

Die relative Bioverfügbarkeit der Hartkapseln, retardiert beträgt im Vergleich zur oral applizierten Lösung 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 plazentagängig.

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, wird aber nur in geringem Umfang gebildet.

Elimination

Die Elimination von Urapidil sowie seiner Metaboliten erfolgt beim Menschen zu ca. 50 % – 70 % renal, davon ca. 15 % der applizierten Dosis als pharmakologisch aktives Urapidil. Der Rest wird als Metaboliten mit dem Stuhl ausgeschieden, hauptsächlich als nicht-blutdrucksenkendes para-hydroxyliertes Urapidil. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 4,7 (3,3 - 7,6) Stunden.

Besondere Patientengruppen

Bei fortgeschrittener Leber- und/oder Niereninsuffizienz sowie bei älteren Patienten sind das Verteilungsvolumen und die Ausscheidung von Urapidil reduziert und die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert.

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) liegt nach oraler Gabe zwischen 508 und 750 mg/kg Körpergewicht (KG) und nach intravenöser Gabe zwischen 140 und 260 mg/kg KG.

Toxische Wirkungen zeigten sich vor allem in Form von Sedierung, Ptosis, verminderter Beweglichkeit, Verlust der Schutzreflexe und Unterkühlung, Atemnot, Zyanose, Zittern und Krampfanfälle mit Todesfolge.

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 durchgeführt. Beobachtet wurden Sedierung, Ptosis, verminderte Körpergewichtszunahme, Verlängerung des Östruszyklus und vermindertes Uterusgewicht.

Die chronische Toxizität wurde bei Hunden in Studien über 6 und 12 Monate mit Dosierungen bis zu 64 mg/kg KG wurden über 6 und 12 Monate durchgeführt. Dosierungen ab 30 mg/kg KG/Tag verursachten Sedierung, Hypersalivation und Tremor. 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-Metaphase-Test an der Maus keine mutagenen Eigenschaften. Ein Test zur DNA-Reparatur 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 tumorerzeugendes 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 Brustgewebe. Aufgrund der Kenntnisse über den Wirkmechanismus ist diese Wirkung beim Menschen bei therapeutischer Dosierung nicht zu erwarten und wurde in klinischen Studien nicht beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

In toxikologischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität und reproduktionstoxikologischen Studien mit Urapidil an Ratten und Mäusen wurden Einflüsse auf die männliche Fertilität, sowie histopathologische Veränderungen in den weiblichen Fortpflanzungsorganen festgestellt.

Der bei weiblichen Ratten beobachtete verlängerte oder fehlende Östruszyklus sowie das verminderte Uterusgewicht werden auf den durch Urapidil hervorgerufenen erhöhten Prolaktin-Spiegel zurückgeführt und waren nach Beendigung der Behandlung reversibel. 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.

In embryo-fetalen Entwicklungsstudien an Kaninchen wurde beobachtet, dass bei Dosierungen, die eine maternale Toxizität hervorrufen, eine erhöhte fetale Mortalitätsrate festzustellen ist.

Die F1-Generation in peri- und postnatalen Studien an Ratten zeigte eine durch Urapidil bedingte erhöhte fetale Sterblichkeit und ein vermindertes Geburtsgewicht. Die F2-Generation war ohne Befunde. Es wurden keine toxikokinetischen Daten (C_{max}, AUC) vorgelegt. Daher können keine Sicherheitsabstände in Bezug auf die klinische Exposition geschätzt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets
Hypromellose
Fumarsäure
Talkum
Hypromellosephthalat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph. Eur.)
Diethylphthalat
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Ethylcellulose (7 cps)

Kapselhülle:

30 mg:

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

60 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Azorubin (E 122)

90 mg:

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 Kapseln sollen innerhalb von 50 Tagen nach Anbruch der Flasche verwendet werden.

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

Postadresse:

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stockholm
Schweden

Mitvertrieb:

Bluefish Pharma GmbH
Im Leuschnerpark 4
64347 Griesheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Urapidil Bluefish 30 mg Hartkapseln, retardiert: 2201997.00.00
Urapidil Bluefish 60 mg Hartkapseln, retardiert: 2201998.00.00
Urapidil Bluefish 90 mg Hartkapseln, retardiert: 2201999.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig