

1. Bezeichnung der Arzneimittel

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Urapidil AL 30 mg Hartkapseln, retardiert
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Urapidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 55 mg Sucrose.

Urapidil AL 60 mg Hartkapseln, retardiert
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 60 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 110 mg Sucrose und 0,004 mg Azorubin (E122).

Urapidil AL 90 mg Hartkapseln, retardiert
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 90 mg Urapidil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 165 mg Sucrose, 0,057 mg Azorubin (E122) und 0,274 mg Ponceau 4R (E124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert

Urapidil AL 30 mg
Kapsel Nr. 4 mit opak-weißem Oberteil und transparentem orangefarbenem Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen runden Pellets.

Urapidil AL 60 mg
Kapsel Größe 2 mit opak-weißem Oberteil und transparentem blauem Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen runden Pellets.

Urapidil AL 90 mg
Kapsel Größe 1 mit opak-rotem Ober- und Unterteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen runden Pellets.

4. Klinische Angaben**4.1. Anwendungsgebiete**

Hypertonie.

Urapidil AL ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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, wobei die Gesamtmenge auf zwei Einzelgaben verteilt wird.

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung notwendig sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen kann eine Dosisverringerung 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 Urapidil bei Kindern im Alter von 0–18 Jahren ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art 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, Azorubin (**Urapidil AL 60 mg und 90 mg**), Ponceau 4R (**Urapidil AL 90 mg**) 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 beispielsweise Stenose der Aorten- oder Mitralklappen, bei Lungenembolie oder eingeschränkter Herzleistung infolge einer perikardialen Erkrankung,
- bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen,
- bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen,
- bei älteren Patienten,
- bei Patienten, die gleichzeitig Cimetidin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

IFIS kann das Risiko für Komplikationen am Auge während und nach der Kataraktoperation erhöhen. Der Augenarzt des Patienten sollte über bestehende oder frühere Behandlungen mit Alpha-1-Blockern informiert werden.

Urapidil AL enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-

Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten verfügbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil kann durch gleichzeitig verabreichte Alpha-Rezeptorenblocker, wie u.a. solche, die für urologische Beschwerden gegeben werden, Vasodilatoren und durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel sowie durch Zustände mit Volumenmangel (Durchfall, Erbrechen) und 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 wahrscheinlich um 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
- Kortikoide (Minderung 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 Einnahme von Urapidil AL 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 plazentagängig.

Urapidil AL darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, 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 AL soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien bezüglich der Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt.

**Urapidil AL 30 mg/ - 60 mg/ - 90 mg
Hartkapseln, retardiert**

ALIUD PHARMA

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, 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. Das gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn, nach Änderungen der Behandlung oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung von Nebenwirkungen werden die folgenden Häufigkeiten verwendet: 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).

Siehe Tabelle

Urapidil AL 60 mg

Azorubin kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Urapidil AL 90 mg

Azorubin und Ponceau 4R können allergische Reaktionen hervorrufen.

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, 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: Antihypertensiva; antiadrenerge Mittel, peripher wirkend; Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten

ATC-Code: C02CA06

Urapidil senkt durch eine Minderung des peripheren Gefäßwiderstands den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Herzfrequenz bleibt weitgehend konstant.

Häufigkeit \ Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		Ödeme	
Untersuchungen				Reversibler Anstieg leberspezifischer Enzyme, Thrombozytopenie*	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel; Kopfschmerzen				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen		Ruhelosigkeit	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verstärkter Harn-drang oder Verstärkung 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, Hautausschläge, Exanthem)			Angioödem, Urtikaria
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Dysregulation			

* In sehr seltenen Fällen wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Urapidil eine Verminderung der Thrombozytenzahl beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung mit Urapidil wurde, z.B. in immunhämatischen Untersuchungen, nicht nachgewiesen.

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

Resorption

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

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%).

Die maximale Plasmakonzentration der retardierten Darreichungsformen wird nach ca. 4–6 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Urapidil beträgt ca. 80% bei einem Verteilungsvolumen von 0,77 l/kg Körpergewicht. Urapidil passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta.

Biotransformation

Urapidil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit, der keine bedeutende blutdrucksenkende Wirkung aufweist, ist ein am Phenylkern in 4-Stellung hydroxyliertes Urapidil. Der Metabolit O-demethyliertes Urapidil weist ungefähr dieselbe biologische Aktivität wie Urapidil auf, wird aber in nur geringem Umfang gebildet.

Elimination

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. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 4,7 (3,3 bis 7,6) Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Bei bestehender fortgeschrittener Leber- und/oder Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten sind das Verteilungsvolumen und die Ausscheidung von Urapidil verringert und die Eliminationshalbwertszeit 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) 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 Potenzial

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 Potenzial. 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.

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. 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 ver-

ursachen, 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 Daten zur Toxikokinetik (C_{max}, AUC) vorgelegt. Sicherheitsabstände in Bezug auf die klinische Exposition können daher nicht 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
Ethylcellulose

Kapselhülle:

Urapidil AL 30 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat
Erythrosin (E127)
Chinolingelb (E104)

Urapidil AL 60 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brilliantblau FCF (E133)
Azorubin (E122)

Urapidil AL 90 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Ponceau 4R (E124)
Azorubin (E122)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten. Die Hartkapseln innerhalb von 50 Tagen nach dem ersten Öffnen der Flasche verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit PP-Verschluss, der ein Trockenmittel enthält.

Originalpackung mit 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

**Urapidil AL 30 mg/ - 60 mg/ - 90 mg
Hartkapseln, retardiert****ALIUD PHARMA****8. Zulassungsnummern***Urapidil AL 30 mg Hartkapseln, retardiert:*

98960.00.00

Urapidil AL 60 mg Hartkapseln, retardiert:

98961.00.00

Urapidil AL 90 mg Hartkapseln, retardiert:

98962.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. September 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

18. Juli 2024

10. Stand der Information

August 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin