

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URAPIDIL ARROW LP 60 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de URAPIDIL ARROW LP 60 mg, gélule à libération prolongée contient 60 mg d'urapidil.

Excipients à effet notoire : saccharose, carmoisine (E122).

Une gélule contient 0,004 mg de carmoisine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Granulés sphériques de couleur blanche à blanc cassé contenus dans une gélule de taille « 2 » ayant une coiffe de couleur blanche opaque et un corps transparent de couleur bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

URAPIDIL ARROW LP est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 30 mg d'urapidil deux fois par jour.

Pour obtenir une réduction plus rapide de la pression artérielle, le traitement peut être débuté par 60 mg d'urapidil deux fois par jour.

La dose peut être ajustée par étapes aux besoins individuels du patient. L'intervalle posologique pour le traitement d'entretien est compris entre 60 et 180 mg d'urapidil par jour, la quantité totale étant répartie en deux prises séparées.

Le traitement de l'hypertension artérielle par ce médicament nécessite un suivi médical régulier.

Insuffisant hépatique

Chez l'insuffisant hépatique, il peut être nécessaire de réduire la posologie.

Insuffisant rénal

Chez le patient présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, il peut être nécessaire de réduire la posologie.

Patient âgé

Chez le patient âgé, les antihypertenseurs doivent être administrés avec prudence et en commençant par des doses faibles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'urapidil chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules au cours des repas, le matin et le soir.

Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson et ne doivent pas être ouvertes, écrasées, mâchées ou dissoutes.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions d'emploi

- Dans l'insuffisance cardiaque d'origine mécanique, telle que sténose aortique ou mitrale, embolie pulmonaire, ou perturbation de la fonction cardiaque liée à une pathologie péricardique.
- Chez l'insuffisant hépatique.
- Chez le patient présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.
- Chez le patient âgé.
- Chez le patient qui reçoit un traitement concomitant par la cimétidine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Un syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) a été observé lors de chirurgies de la cataracte chez certains patients recevant ou ayant reçu un traitement par la tamsulosine ou d'autres alpha1-bloquants. Un effet de classe ne peut être exclu.
- Le SIFP peut majorer le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'ophtalmologiste du patient doit être informé des traitements par alpha1-bloquants reçus actuellement ou précédemment par le patient.

URAPIDIL ARROW LP contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en

sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. URAPIDIL ARROW LP contient un colorant azoïque (carmoisine [E122]) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Informations pédiatriques

Aucune donnée n'est disponible.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'action antihypertensive de l'urapidil peut être majorée par l'administration concomitante d'alpha-bloquants, y compris les alpha-bloquants à visée urologique, de vasodilatateurs et d'autres médicaments hypotenseurs, ainsi que chez les patients en hypovolémie (diarrhée, vomissements) et en cas de prise d'alcool.

L'association de l'urapidil avec le baclofène doit faire l'objet de précautions d'emploi car le baclofène peut majorer l'effet antihypertenseur de l'urapidil.

L'administration concomitante de cimétidine inhibe le métabolisme de l'urapidil. La concentration sérique de l'urapidil pourrait augmenter de 15 %, une réduction de la posologie doit donc être envisagée.

Associations à prendre en compte :

- imipramine (effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique) ;
- neuroleptiques (effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique) ;
- amifostine (effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique) ; et
- corticoïdes (diminution de l'effet antihypertenseur par rétention hydrosodée des corticoïdes).

En l'absence d'expérience adéquate avec les IEC, cette association est actuellement déconseillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'est pas recommandé d'utiliser URAPIDIL ARROW LP chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Il n'existe pas encore de données ou il existe des données très limitées sur l'utilisation de l'urapidil chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'urapidil traverse la barrière placentaire.

URAPIDIL ARROW LP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente exige un traitement par l'urapidil.

Allaitement

On ne sait pas si l'urapidil est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. URAPIDIL ARROW LP est contre-indiqué pendant

l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer l'effet de l'urapidil sur la fertilité masculine et féminine.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'urapidil a un effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. C'est notamment le cas en début du traitement, en cas de modification du traitement et en cas de prise d'alcool associée.

4.8. Effets indésirables

Les conventions de fréquence suivantes sont utilisées dans l'évaluation des effets indésirables : Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe de systèmes d'organes					
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie, bradycardie, sensation d'oppression ou douleur dans la poitrine (similaire à l'angor)			
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, diarrhée, sécheresse de la bouche			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue		?dème	
Investigations				Augmentation réversible des enzymes hépatiques, thrombopénies*	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, maux de tête				

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe de systèmes d'organes					
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil		Agitation	
Affections du rein et des voies urinaires				Miction impérieuse ou aggravation d'une incontinence urinaire	
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Symptômes de réactions allergiques cutanées (prurit, éruption cutanée, exanthème)			?dème de Quincke, urticaire
Affections vasculaires		Dérèglement orthostatique			

* Dans de très rares cas, une réduction du nombre de plaquettes a été observée pendant l'administration de l'urapidil. Aucune relation de causalité avec le traitement par l'urapidil n'a été établie ? par exemple, par des tests immuno-hématologiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage sont des sensations vertigineuses, une hypotension orthostatique et un collapsus ainsi qu'une fatigue et une diminution de la vitesse de réaction.

Conduite à tenir

Une baisse excessive de la pression artérielle peut être corrigée en surélevant les jambes du patient et en effectuant un remplissage vasculaire. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, des

vasoconstricteurs peuvent être administrés par injection intraveineuse lente sous surveillance de la pression artérielle. Dans de très rares cas, l'administration de catécholamines (par exemple, adrénaline, 0,5?1,0 mg dilué à 10 mL avec une solution de chlorure de sodium isotonique) est nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHYPERTENSEURS, ADRÉNOLYTIQUES À ACTION PÉRIPHÉRIQUE, Code ATC : C02CA06.

L'urapidil entraîne une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique au travers d'une réduction des résistances périphériques.

La fréquence cardiaque reste essentiellement constante.

Le débit cardiaque n'est pas modifié ; les cas de réduction du débit cardiaque secondaire à l'augmentation de la postcharge peuvent augmenter.

Mécanisme d'action

L'urapidil exerce des effets à la fois centraux et périphériques.

- Périphériques : l'urapidil bloque principalement les récepteurs alpha-adrénergiques post-synaptiques, inhibant ainsi l'effet vasoconstricteur des catécholamines.
- Centraux : l'urapidil exerce également un effet central. Il module l'activité des centres cérébraux qui contrôlent le système circulatoire, inhibant ainsi l'augmentation réflexe du tonus sympathique ou réduisant le tonus sympathique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

80 à 90 % de l'urapidil sont absorbés dans le tractus gastro-intestinal après administration orale.

La biodisponibilité absolue des gélules à libération prolongée par rapport à la formulation IV classique est d'environ 72 % (63 à 80 %).

La biodisponibilité relative des gélules à libération prolongée par rapport à la formulation orale est de 92 % (83 à 103 %).

La concentration plasmatique maximale de la formulation à libération prolongée est atteinte après environ 4 à 6 heures.

Distribution

La liaison de l'urapidil aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %, avec un volume de distribution de 0,77 L/kg de poids corporel. La substance traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Biotransformation

L'urapidil est principalement métabolisé dans le foie. Le principal métabolite est un urapidil hydroxylé en position 4 du cycle phényle, qui est dépourvu d'effet antihypertenseur important. Le métabolite urapidil O-déméthylé exerce à peu près la même activité biologique que l'urapidil

mais il n'est produit qu'en faibles quantités.

Élimination

Chez l'Homme, environ 50 à 70 % de l'urapidil et de ses métabolites sont éliminés par les reins, dont environ 15 % de la dose administrée sous forme d'urapidil pharmacologiquement actif ; le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination est d'environ 4,7 (3,3?7,6) heures.

Populations particulières

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale avancée ainsi que chez les patients âgés, le volume de distribution et la clairance de l'urapidil sont réduits et la demi-vie d'élimination est prolongée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Des études ont été menées chez des souris et des rats afin de tester la toxicité aiguë du chlorhydrate d'urapidil. Après administration orale, la DL50 (urapidil base) est comprise entre 508 et 750 mg/kg de poids corporel (PC) et, après administration intraveineuse, entre 140 et 260 mg/kg PC.

Les principales toxicités observées ont été les suivantes : sédation, ptose, diminution de la motilité, perte des réflexes de protection et hypothermie, respiration saccadée, cyanose, tremblements et convulsions avant le décès.

Toxicité chronique/subchronique

Des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats après administration orale avec la nourriture pendant 6 et 12 mois avec des doses allant jusqu'à 250 mg/kg PC/jour. Les symptômes suivants ont été observés : sédation, ptose, diminution du gain pondéral, allongement du cycle ?stral et réduction du poids de l'utérus.

La toxicité chronique a été évaluée chez le chien dans des études de 6 et 12 mois avec des doses allant jusqu'à 64 mg/kg PC. Les doses à partir de 30 mg/kg PC/jour ont provoqué une sédation, une hypersalivation et des tremblements. Aucune modification histopathologique ou clinique n'a été constatée chez le chien.

Potentiel mutagène et carcinogène

Dans des tests sur des bactéries (test d'AMES, essai médié par l'hôte), sur des lymphocytes humains et dans le test de métaphase de la moelle osseuse chez la souris, l'urapidil n'a montré aucune propriété mutagène. Un test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat a été négatif.

Des études de carcinogénicité menées chez des souris et des rats pendant 18 et 24 mois n'ont fourni aucune indication d'un potentiel carcinogène pertinent pour l'Homme. Dans des études spéciales menées chez des rats et des souris, l'urapidil a augmenté le taux de prolactine. Chez le rongeur, l'augmentation du taux de prolactine stimule la croissance du tissu mammaire. Compte tenu de ce que l'on sait du mécanisme d'action de l'urapidil, cet effet ne devrait pas se produire chez l'Homme traité à des doses thérapeutiques et il n'a pas été démontré dans les essais cliniques.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

Dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez des souris, des rats et des lapins, aucun effet tératogène de l'urapidil n'a été retrouvé. Les études de toxicité chronique et de toxicité sur la reproduction menées avec l'urapidil chez des rats et des souris ont montré un effet sur la fertilité des mâles ainsi que des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs des femelles.

L'allongement ou l'absence du cycle oestral observé chez les rats femelles ainsi que la diminution du poids de l'utérus sont dus à l'augmentation du taux de prolactine induite par l'urapidil et ils ont été réversibles à l'arrêt du traitement. La fertilité des femelles n'a pas été affectée. La pertinence de ces observations pour l'Homme n'est pas connue en raison des différences entre espèces. Les études cliniques à long terme n'ont pas montré d'effet sur le système hypophyso-gonadique des femmes.

Dans des études du développement embryofœtal chez le lapin, une augmentation du taux de mortalité fœtale a été observée à des doses materno-toxiques.

Dans les études péri et postnatales menées chez le rat, une augmentation de la mortalité fœtale et une diminution du poids de naissance ont été observées dans la génération F1 après traitement des mères par l'urapidil. Aucune observation particulière n'a été faite dans la génération F2.

Aucune donnée toxicocinétique (C_{max}, AUC) n'a été présentée. Les marges de sécurité concernant l'exposition clinique ne peuvent donc pas être estimées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule : sphères de sucre, hypromellose, acide fumarique, talc, phtalate d'hypromellose (HP 55), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1/2), phtalate de diéthyle, acide stéarique (50), éthylcellulose (7 cps).

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant (E133), carmoisine (E122).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon fermé.

Les comprimés doivent être utilisés dans les 50 jours suivant la première ouverture du flacon.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

URAPIDIL ARROW LP 60 mg, gélule à libération prolongée est disponible en plaquettes (Alu-PVC/PVDC) et en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PP) contenant un dessicant.

Boîte de 30 gélules à libération prolongée sous plaquettes.

Boîte de 30, 50, 60 ou 100 gélules à libération prolongée en flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 302 031 3 2 : 30 gélules en flacon (PEHD).
- 34009 302 031 4 9 : 50 gélules en flacon (PEHD).
- 34009 302 031 5 6 : 60 gélules en flacon (PEHD).
- 34009 302 031 7 0 : 100 gélules en flacon (PEHD).
- 34009 302 613 1 6 : 30 gélules en plaquettes (Alu-PVC/PVDC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.