

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nepresol® Inject, 25 mg

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Dihydralazinmesilat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 27 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:
arzneilich wirksamer Bestandteil: 25 mg Dihydralazinmesilat

1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:
2 ml Wasser für Injektionszwecke

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute Blutdruckkrisen, hypertensive Gestosen (Präeklampsie, Eklampsie).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Da die Patienten unterschiedlich auf Nepresol® Inject ansprechen, ist mit kleinen Dosierungen zu beginnen und in Abhängigkeit von der Reaktion des Patienten die Dosis zu steigern.

Die Steigerung der Dosis hat schrittweise unter intensiver Beobachtung zu erfolgen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg Dihydralazin.

Ohne Ermittlung des Acetylator-Status sollten Tagesdosen von 50 mg nicht überschritten werden.

Die Einzeldosis beträgt 1/2 – 1 Ampulle (12,5 – 25 mg) i.m. oder 1/4 – 1/2 Ampulle (6,25 – 12,5 mg) langsam (über 2 Minuten) i.v., evtl. 1 Ampulle (25 mg) als Tropfinfusion, unter ständiger Kontrolle des Blutdruckes. Falls eine Wiederholung der Nepresol-Injektion in gleicher Dosierung erforderlich sein sollte, ist ein Zeitintervall von mindestens 20 – 30 Minuten unter laufender Kontrolle von Blutdruck und Pulsfrequenz einzuhalten. Nepresol® Inject kann auch als Dauertropfinfusion bis zu einer Dosierung von 100 mg Dihydralazin/24 h verabreicht werden.

Vor der Injektion ist das Pulver von Nepresol® Inject mit dem beigepackten Wasser für Injektionszwecke vollständig aufzulösen.

Die frisch zubereitete Lösung ist unverzüglich zu verwenden. Zur Herstellung von Infusionslösungen wird diese frisch zubereitete Injektionslösung mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Sorbitlösung weiter verdünnt. Glukoselösung ist für diesen Zweck nicht geeignet.

Das verwendete Infusionsmaterial (Infusionsbeutel und Infusionsschläuche) **muss** aus PVC-freiem Material bestehen, da eine Reaktion der Nepresol-Inject-Lösung mit dem PVC-Material in einer Art Gelbfärbung und/oder Ausfällung nicht auszuschließen ist. Bei der Verwendung von Glas (Infusionsflasche) und PE-Schläuchen (Infusionsschläuche) sind diese Reaktionen nicht aufgetreten.

Nepresol® Inject soll angewendet werden, bis die Blutdrucknormalisierung auch durch orale Gabe von Antihypertensiva aufrechterhalten werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

Nepresol® Inject darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Dihydralazin und Hydralazin oder gegenüber Methansulfonsäure
- idiopathisch und medikamentös induziertem Lupus erythematoses
- Aortenaneurysma
- Herzklappenstenosen
- hypertropher Kardiomyopathie
- isolierter Rechtsherzinsuffizienz infolge pulmonaler Hypertonie.

Bei Koronarinsuffizienz sowie bei sehr hoher Pulsfrequenz ist von der alleinigen Anwendung von Nepresol® Inject abzusehen.

Besondere Vorsicht bei:

- Patienten mit schwerer Leber- und Niereninsuffizienz oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und deren Folgen
- Patienten, die den Wirkstoff (Dihydralazin) langsam abbauen (Langsam-Acetylierer).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch die erwünschte Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung können, besonders zu Behandlungsbeginn und bei zu rascher Dosissteigerung, Tachykardie, Palpitation und pektanginöse Beschwerden auftreten. Dies gilt besonders für Patienten mit Bluthochdruck unter alleiniger Therapie mit Nepresol® Inject. Bei der Kombinationsbehandlung des Bluthochdrucks mit β -Rezeptoren-Blockern treten diese Nebenwirkungen wesentlich seltener auf. Selten können eine periphere Neuropathie, die sich durch Parästhesien wie Kribbeln, Kältegefühl, Taubheitsgefühl an den Gliedmaßen äußern kann, in Einzelfällen Tremor und Muskelkrämpfe auftreten. Die Erscheinungen bilden sich nach Pyridoxin-(Vitamin B₆)-Gabe zurück.

Nach mehrmonatiger Verabreichung von Dihydralazin kann es insbesondere bei Patienten, die den Wirkstoff langsam abbauen („Langsam-Acetylierer“), und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu einem Lupus-erythematoses-disseminatusähnlichen Zustandsbild kommen; erste Anzeichen sind Fieber und rheumaähnliche Gelenk- und

Muskelschmerzen, weiterhin können Lymphdrüenschwellung, Gelenkentzündungen, Konjunktivitis und Glomerulonephritis auftreten. Im Blut können antinukleäre Antikörper nachweisbar werden. Diese Erscheinungen bilden sich in der Regel nach Absetzen des Präparates zurück. Vereinzelt ist ein Fortbestehen der rheumaähnlichen Symptome beschrieben worden, die sich erst nach einer Kortikosteroid-Therapie zurückbilden. Träger des HLA-DR4-Antigens werden von LED-ähnlichen Nebenwirkungen häufiger betroffen.

Hinweise zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe unter Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Die Gabe eines β -Rezeptoren-Blockers, parallel oder schon einige Tage vor der Therapie mit Nepresol® Inject, zur Vermeidung einer Reflextachykardie ist empfehlenswert. Nebenwirkungen, die auf einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Mechanismus beruhen, werden durch β -Rezeptoren-Blocker gemindert. Bei koronarer Herzkrankheit (KHK) mit Zeichen einer Myokard-Ischämie, Angina pectoris oder eines Herzinfarkts sowie bei Tachykardie darf Nepresol® Inject nur in Kombination mit β -Rezeptoren-Blockern verabreicht werden.

Die Bestimmung von HLA-DR4-Antigen vor Therapiebeginn und von antinukleären Antikörpern bei längerfristiger Therapie sowie regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen. Nepresol® Inject kann die Hirndurchblutung vermindern, so dass insbesondere bei älteren Patienten mit Neigung zu Hypotonie Vorsicht geboten ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nepresol® Inject und nachfolgend genannter Wirkstoffe werden folgende Wechselwirkungen beobachtet:

Blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. β -Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Diuretika u. a.), negativ inotrop wirkende Antiarrhythmika, Vasodilatoren (insbesondere Diazoxid) führen zu gegenseitiger Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Nepresol® Inject wird durch Hypnotika, Sedativa, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Narkotika und Neuroleptika verstärkt; dies gilt auch für die hypnotische Wirkung der Hypnotika oder Sedativa.

Sympathomimetika (z.B. Ephedrin) und Indometacin schwächen die blutdrucksenkende Wirkung von Nepresol® Inject ab.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isoniazid kommt es infolge konkurrierender Abbauege (Acetylierung) zu einer Wirkungsverstärkung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Dihydralazin darf im ersten Trimester nicht eingesetzt werden, da keine Daten zur Reproduktionstoxizität aus Tierversuchen vorliegen und Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren nicht beschrieben sind. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sollte die Anwendung nur bei zwingender Indikation erfolgen. Während der Laktation sollte Dihydralazin nicht eingesetzt werden, da nicht bekannt ist, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht. Ist eine Behandlung mit Dihydralazin erforderlich, so sollte abgestillt werden.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Allgemeinbefinden:

Gelegentlich: Abgeschlagenheit, Fieber.

Herz-Kreislauf-System:

Häufig: orthostatische Hypotonie, Ödeme infolge Natrium- und Wasserretention
Nicht bekannt: insbesondere bei Behandlungsbeginn und zu rascher Dosissteigerung: Tachykardie, Palpitation und pektanginöse Beschwerden. Dies gilt besonders für Patienten mit Bluthochdruck unter Monotherapie mit Nepresol® Inject. Bei der Kombinationsbehandlung mit β -Rezeptoren-Blockern ist das Risiko für diese Nebenwirkungen minimiert.

Gastrointestinaltrakt:

Häufig: Magen-Darm-Störungen (Appetitverminderung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, in Einzelfällen paralytischer Ileus)

Blut- und Lymphsystem:

Selten: Lymphdrüenschwellungen, Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie).
Sehr selten: Agranulozytose.

Nieren- und Harnwege:

Selten: Miktionsstörungen

Leber und Gallenblase:

Selten: Hepatitis, Leberfunktionsstörungen, Ikterus.

Haut:

Häufig: Flush

Selten: allergische Hautreaktionen (z.B. Exanthem, Urtikaria, Pruritus).

Immunsystem:

Nicht bekannt: nach Langzeittherapie: Lupus-erythematodes-disseminatus (LED) ähnliches Zustandsbild, insbesondere bei Patienten, die den Wirkstoff langsam abbauen („Langsam-Acetylierer“), und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Erste Anzeichen: Fieber und rheumaähnliche Gelenk- und Muskelschmerzen;

des Weiteren möglich: Lymphdrüenschwellung, Gelenkentzündungen, Konjunktivitis, Glomerulonephritis und im Blut nachweisbare antinukleäre Antikörper.

Diese Erscheinungen bilden sich in der Regel nach Absetzen des Präparates zurück.

Ein Fortbestehen der rheumaähnlichen Symptome bildet sich erst nach einer Kortikosteroid-Therapie zurück.

Träger des HLA-DR4-Antigens haben ein erhöhtes Risiko für LED ähnliche Nebenwirkungen.

Psychiatrische Störungen:

Häufig: Angst.

Selten: depressive Verstimmungen.

Nervensystem:

Häufig: Schwindel, migräneartige Kopfschmerzen.

Gelegentlich: periphere Neuropathie, die sich durch Parästhesien äußern kann.

Selten: Tremor und Muskelkrämpfe.

Die Erscheinungen bilden sich nach Pyridoxin (Vitamin B6)-Gabe zurück.

Atemwege

Häufig: Verstopfung der Nase.

Skelettmuskulatur und Bindegewebe:

Gelegentlich: Arthralgien.

Fortpflanzungsorgane:

Selten: Potenzstörungen.

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

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Im Vordergrund stehen kardiovaskuläre Störungen wie ausgeprägte Tachykardie und Hypotonie mit Übelkeit, Schwindel und Schweißausbrüchen sowie Oligurie bis hin zum Kreislaufkollaps; evtl. Myokardiale Ischämie mit Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen. Ferner können Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen und Erbrechen auftreten, evtl. auch Tremor, Krämpfe und Hypothermie.

b) Therapie von Intoxikationen

Da kein spezifisches Gegenmittel bekannt ist, sind die Intoxikationserscheinungen vor allem durch Kompensation des Kreislaufvolumens, ggf. Gabe von Katecholaminen, und symptomatische Maßnahmen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonikum, Vasodilatator

ATC-Code: C02DB01

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydralazin, der Wirkstoff von Nepresol® Inject führt durch direkte Entspannung der Gefäßmuskulatur — vorwiegend im Bereich der Arteriolen — zu einer peripheren Vasodilatation und somit zu einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes, was eine Senkung des erhöhten Blutdrucks bewirkt.

Charakteristisch für Dihydralazin ist, dass es auch den Gefäßwiderstand in Gehirn und Nieren senkt. Die Nierendurchblutung wird während einer Langzeitbehandlung auf-rechterhalten. Dihydralazin senkt den Blutdruck sowohl im Stehen wie im Liegen, ohne wesentliche orthostatische Beschwerden zu verursachen. Da Dihydralazin keine kardiodepressiven oder sympatholytischen Eigenschaften aufweist, bleiben die reflektorischen Regulationsmechanismen erhalten, die eine Zunahme von Schlagvolumen und Herzfrequenz bewirken. Einer als Begleiterscheinung evtl. auftretenden Reflextachykardie kann durch gleichzeitige Gabe von β -Blockern begegnet werden. Dihydralazin kann ebenso wie die übrigen Vasodilatoren zu Natrium- und Wasserretention führen und das Harnvolumen vermindern. Der maximale Blutdruckabfall wird im allgemeinen 30 Minuten nach intravenöser Injektion erreicht. Dihydralazin eignet sich besonders als Zusatzmedikation zu anderen Antihypertonika, wie z.B. β -Blockern und Diuretika: Einerseits erlauben die sich gegenseitig ergänzenden Wirkungsmechanismen eine niedrige Dosierung der Einzelsubstanzen bei gleichwertiger Blutdrucksenkung, andererseits werden unerwünschte Begleiterscheinungen der Einzelsubstanzen durch die Kombination gegeneinander aus-balanciert und zum Teil aufgehoben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

LD₅₀ in mg/kg KG: Ratte 820 mg/kg oral; Maus 400 mg/kg oral.

Subchronische und chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Dihydralazin liegen nicht vor.

In Kombination mit Bemetizid, Triameteren und Bupranolol traten bei Ratten nach Verabreichung über 3 Monate Nierenfunktionsstörungen und Veränderungen der Hämatopoese auf; beim Hund wurden nach 6-monatiger Verabreichung der Kombination serologisch und histologisch feststellbare hepatotoxische Effekte beobachtet. Beim Menschen sind nach Anwendung von Dihydralazin Fälle einer allergisch-toxischen Hepatitis aufgetreten, wobei sogenannte Langsam-Acetylierer eine höhere Empfindlichkeit aufweisen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Dihydralazin ist einer umfangreichen Mutagenitätsprüfung unterzogen worden. Einzelne Tests weisen erhebliche methodische Mängel auf. Neben klar negativen Resultaten wurden in verschiedenen In-vitro-Testsystemen positive Resultate beobachtet, die jedoch im Vergleich zu Hydralazin jeweils schwächer ausfielen. In-vivo-Tests verliefen negativ. Es ist unklar, inwieweit die positiven Effekte möglicherweise auf Verunreinigungen mit Hydrazin zurückzuführen sind. Derzeit sind mutagene Wirkungen mit Dihydralazin in hohen Konzentrationen nicht auszuschließen. Dihydralazin besitzt aufgrund seiner strukturellen Verwandtschaft mit Hydrazin möglicherweise kanzerogene Eigenschaften. Ein Zelltransformationstest verlief für Dihydralazinsulfat negativ. Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen liegen nicht vor. Das kanzerogene Potential von Dihydralazin kann daher nicht ausreichend beurteilt werden.

Reproduktionstoxizität:

Zu Dihydralazin liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität aus Tierversuchen vor. Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft sind nicht beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Methansulfonsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Bei der Herstellung von Infusionslösungen keine Glukoselösung verwenden (Osazonbildung!).

Das verwendete Infusionsmaterial (Infusionsbeutel und Infusionsschläuche) muss aus PVC-freiem Material bestehen, da eine Reaktion der Nepresol-Inject-Lösung mit dem PVC-Material in einer Art Gelbfärbung und/oder Ausfällung nicht auszuschließen ist. Bei der Verwendung von Glas (Infusionsflasche) und PE-Schläuchen (Infusionsschläuche) sind diese Reaktionen nicht aufgetreten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nepresol® Inject soll nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern. Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen mit 27 mg Pulver und Ampullen mit 2 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Packung mit je 5 Ampullen Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (N2)* (*gleichzeitig Packung für Krankenhausbedarf)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
Telefon: 0039 (0) 382 42 20 08
Telefax: 0039 (0) 382 52 58 45
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

5036.00.01

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.04.1985/ 17.09.2007

10. Stand der Information

1062015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig