Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Nepresol®, 25 mg
Nepresol® forte, 50 mg
Tabletten
Wirkstoff: Dihydralazinsulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dihydralazinsulfat

1 Tablette Nepresol® enthält:
29 mg Dihydralazinsulfat 2,5 H₂O (entsprechend 25 mg Dihydralazinsulfat, wasserfrei)

1 Tablette Nepresol® forte enthält:
58 mg Dihydralazinsulfat 2,5 H₂O (entsprechend 50 mg Dihydralazinsulfat, wasserfrei)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Die Tabletten sind mit einer Bruchrille versehen. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie, insbesondere mit Nierenbeteiligung und malignem Verlauf, vorzugsweise in Kombination mit anderen antihypertensiv wirksamen Substanzen.
Hypertensive Gestosen (Präeklampsie, Eklampsie), bevorzugt in Kombination mit anderen antihypertensiv wirksamen Substanzen (vorzugsweise β -Rezeptoren-Blockern).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Ansprechbarkeit gegenüber Nepresol®/ Nepresol® forte ist individuell verschieden. Grundsätzlich soll die Behandlung mit kleinen Dosen eingeleitet werden, die je nach Reaktion des Patienten langsam zu steigern sind. Dieses Vorgehen ist zweckmäßig, um einen optimalen Effekt zu gewährleisten und Nebenwirkungen nach Möglichkeit zu vermeiden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Hypertonie

vorzugsweise in Kombination mit anderen antihypertensiv wirksamen Substanzen:

Zu Behandlungsbeginn 2mal täglich ½ Tablette Nepresol®, langsame Steigerung auf 2mal 1 Tablette Nepresol® bzw. ½ Tablette Nepresol® forte.
Zur Erhaltungstherapie soll die niedrigste noch wirksame Einzeldosis verordnet werden.

Hypertensive Gestosen (Präeklampsie, Eklampsie)

bevorzugt mit anderen antihypertensiv wirksamen Substanzen, (vorzugsweise β -Rezeptoren-Blockern):

Die Dosierung erfolgt in gleicher Weise wie bei der Behandlung der Hypertonie.

Eine Steigerung der Dosen 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 Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Zur Dauertherapie des Bluthochdrucks.

Diese Arzneimittel sind nicht für die Anwendung bei Kindern geeignet, da hierzu keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Nepresol®/ Nepresol® forte darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Dihydralazin und Hydralazin oder einen der sonstigen Bestandteile
- idiopathisch und medikamentös induziertem Lupus erythematodes
- Aortenaneurysma
- Herzklappenstenosen
- hypertropher Kardiomyopathie
- isolierter Rechtsherzinsuffizienz infolge pulmonaler Hypertonie.

Bei Koronarinsuffizienz sowie bei sehr hoher Pulsfrequenz ist von der alleinigen Anwendung von Nepresol®/ Nepresol® forte 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).

Siehe auch unter Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Gabe eines β -Rezeptoren-Blockers, parallel oder schon einige Tage vor der Therapie mit Nepresol®/Nepresol® forte, 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®/ Nepresol® forte 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®/ Nepresol® forte 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®/ Nepresol® forte 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®/ Nepresol® forte 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®/ Nepresol® forte ab. Bei gleichzeitiger Anwendung von Isoniazid kommt es infolge konkurrierender Abbauege (Acetylierung) zu einer Wirkungsverstärkung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nepresol®/ Nepresol® forte ist im ersten Trimester kontraindiziert, 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.

Stillzeit

Dihydralazin, der Wirkstoff aus Nepresol®/ Nepresol® forte geht in die Muttermilch über. Da nicht bekannt ist, ob Dihydralazin schädliche Auswirkungen auf das gestillte Kind hat, sollte während einer Behandlung mit Nepresol®/ Nepresol® forte nicht gestillt werden.

Ist eine Behandlung mit Nepresol®/ Nepresol® forte 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®/ Nepresol® forte. 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-erythematoses-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

Selten: 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

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.

Therapie der Intoxikation

Da kein spezifisches Gegenmittel bekannt ist, sind - neben Maßnahmen zur Entfernung der Substanz aus dem Magen-Darm-Trakt (frühzeitiges Auslösen von Erbrechen, später Magenspülung; Gabe von Aktivkohle, evtl. Laxanzien) - 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

ATC-Code: C02DB01

Dihydralazin, der Wirkstoff von Nepresol®/ Nepresol® forte, 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 aufrechterhalten.

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. 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 ausbalanciert und zum Teil aufgehoben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dihydralazin, der Wirkstoff von Nepresol®/ Nepresol® forte, wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Es liegt im Plasma vorwiegend als „apparentes“ Dihydralazin (Dihydralazin + metabolisch entstandene Hydrazon-Verbindungen von Dihydralazin) vor. 1 – 1,5 Stunden nach Verabreichung von 25 mg Nepresol wurden bei Gesunden im Durchschnitt 472 nmol/l (= 136 ng/ml) als maximale Plasmakonzentration von apparentem Dihydralazin gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 4 – 5 Stunden. Etwa 10 – 15 % von Dihydralazin im Plasma werden zu Hydralazin metabolisiert gefunden.

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, Triamteren und Bupranolol traten bei Ratten nach Verabreichung über 3 Monate Nierenfunktionsstörungen und Veränderungen der Hämatopoese auf; beim Hund wurden nach 6monatiger 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Tablette Nepresol® bzw. Nepresol® forte enthält:
Chinolingelb E104; Natriumedetat (Ph.Eur.); Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich];
Maisstärke; Mannitol (Ph.Eur.); hochdisperses Siliciumdioxid; Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25°C aufbewahren!
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nepresol®

Originalpackung mit 30 Tabletten (N1)
Originalpackung mit 100 Tabletten (N3)
Klinikpackung mit 500 (10x50) Tabletten

Nepresol® forte

Originalpackung mit 100 Tabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEOFARMA SRL
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: servicioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Nepresol® 5036.00.00
Nepresol® forte 5036.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.09.1984

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig