TEOFARMA

Nepresol®
Nepresol® forte

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Nepresol®
Nepresol® forte

Wirkstoff: Dihydralazinsulfat

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antihypertonika — arterieller Vasodilatator

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

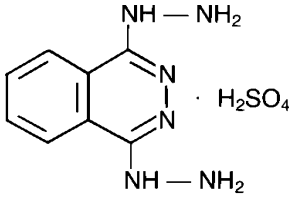
1 Tablette *Nepresol* enthält:
29 mg Dihydralazinsulfat 2½ H_2O
(entsprechend 25 mg Dihydralazinsulfat, wasserfrei)

1 Tablette *Nepresol forte* enthält:
58 mg Dihydralazinsulfat 2½ H_2O
(entsprechend 50 mg Dihydralazinsulfat, wasserfrei)

– andere Bestandteile

1 Tablette *Nepresol* bzw. *Nepresol forte* enthält:
Chinolingelb E104; Edetinsäure, Dinatriumsalz 2 H_2O; Magnesiumstearat; Maisstärke; Mannit; hochdisperses Siliciumdioxid; Talkum.

Die Wirksubstanz hat folgende Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt: 288,3

4. 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-Blokkern).

5. Gegenanzeigen

Nepresol/Nepresol forte darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Dihydralazin und Hydralazin
- 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 14. Sonstige Hinweise.

Anwendung in 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.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich können während der Behandlung orthostatische Hypotonie, Schwindel, Magen-Darm-Störungen (Appetitverminderung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, in Einzelfällen paralytischer Ileus), Verstopfung der Nase oder migräneartige Kopfschmerzen auftreten.
Ebenso kann es zu Hautrötung (Flush) und Ödemen infolge Natrium- und Wasserretention kommen.
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/Nepresol forte.
Bei der Kombinationsbehandlung des Bluthochdrucks mit β-Rezeptoren-Blockern treten diese Nebenwirkungen wesentlich seltener auf.

Sehr selten sind Lymphdrüsenschwellungen, Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie), in Einzelfällen Agranulozytose sowie allergische Reaktionen (Exanthem, Urtikaria, Pruritus), Potenzstörungen, Miktionsstörungen, Hepatitis, Leberfunktionsstörungen, Ikterus und depressive Verstimmungen beobachtet worden.
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 B_6)-Gabe zurück.
Selten sind Arthralgien, Fieberreaktionen, Abgeschlagenheit und Angst. Diese Erscheinungen sind nach Absetzen von Nepresol/Nepresol forte im allgemeinen voll reversibel.

Nach mehrmonatiger Verabreichung von Dihydralazin kann es insbesondere bei Patienten, die den Wirkstoff langsam abbauen („Langsam-Acetylierer"), und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu einem Lupus-erythematodes-disseminatus-ähnlichen Zustandsbild kommen; erste Anzeichen sind Fieber und rheumaähnliche Gelenk- und Muskelschmerzen, weiterhin können Lymphdrüsenschwellung, 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-DR_4-Antigens werden von LED-ähnlichen Nebenwirkungen häufiger betroffen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

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.

Siehe auch unter Abschnitt 14. Sonstige Hinweise.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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, Vasodilatatoren (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 Abbauwege (Acetylierung) zu einer Wirkungsverstärkung.

8. Warnhinweise

Siehe unter Abschnitte 5. Gegenanzeigen, 6. Nebenwirkungen sowie 14. Sonstige Hinweise.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Entfällt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Zur Dauertherapie des Bluthochdrucks.

12. 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 — 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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Dihydralazin, der Wirkstoff von Nepresol, 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 Vasodilatatoren 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität
LD_{50} 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. Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft sind nicht beschrieben.

13.3 Pharmakokinetik

Dihydralazin, der Wirkstoff von Nepresol, 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.

14. Sonstige Hinweise

Hinweise zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe unter Abschnitt 5. Gegenanzeigen.

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-Blokkern verabreicht werden.
Die Bestimmung von HLA-DR_4-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.

15. Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre
Nepresol/Nepresol forte soll nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +25 °C aufbewahren!
Vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Nepresol
30 Tabletten N 1
50 Tabletten N 2
100 Tabletten N 3

Nepresol forte
30 Tabletten N 1
50 Tabletten N 2
100 Tabletten N 3

Packungen für Krankenhausbedarf

18. Stand der Information

Januar 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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: teofarma@telenetwork.it

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
FachInfo-Service
Postfach 11 01 71
10831 Berlin