

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apresolin 25 mg tablett, drasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én drasjert tablett inneholder: Hydralazinhydroklorid 25 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: Sukrose 0,023 g/tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert.

Lysegul, rund, bikonveks.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Som tilleggsbehandling til andre antihypertensiva hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon hvor optimale doser av konvensjonell terapi ikke er tilstrekkelig.

Kronisk stuvningssvikt

Hydralazin i kombinasjon med langtidsvirkende nitrater kan forsøkes som tilleggsbehandling hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk hjertesvikt som ikke har tilstrekkelig effekt av optimalisert standardbehandling eller som ikke tolererer verken ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptorblokkere.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

På grunn av den komplementære virkningsmekanismen kan kombinasjonen av hydralazin med betablokkere og diuretika igangsette antihypertensiv effekt ved lavere dosenivåer og motvirke ledsagende hydralazineffekter som takykardi og ødem.

Dosering

Hypertensjon resistent mot annen terapi

Bør anvendes i kombinasjon med andre blodtrykkssenkende midler, i første rekke betablokkere eller diuretika. Kombinasjonen med betablokkere er meget gunstig både fra effekt- og bivirkningssynspunkt. Behandling startes med små doser. Doseringen må alltid justeres i forhold til pasientens individuelle behov, og de følgende anbefalinger skal følges: Behandlingen bør begynne med lave doser med hydralazin som, avhengig av pasientens respons, bør økes trinnvis for å oppnå en optimal terapeutisk effekt og unngå bivirkninger så langt som mulig.

Hydralazin skal gis to ganger daglig, og den vanlige startdosen på 25 mg to ganger daglig er vanligvis tilstrekkelig. Denne dosen kan økes etter behov innenfor det effektive vedlikeholdsdoseområdet på

50–200 mg daglig. Dosen bør imidlertid ikke overstige 100 mg daglig uten å bestemme pasientens acetylator-fenotype og hos kvinner (se pkt. 4.4).

Kronisk stuvningssvikt

Dosene varierer i stor grad fra pasient til pasient og er generelt høyere enn de som brukes i behandlingen av hypertensjon. Etter progressiv titrering ligger den effektive vedlikeholdsdosen på gjennomsnittlig 50–75 mg hver 6. time.

Hydralazin bør gis som tilleggsbehandling til konvensjonell behandling med digitalis og diuretika etter at ACE-hemmere er blitt forsøkt. For hjertesvikt gis hydralazin i kombinasjon med isosorbid dinitrat til pasienter som ikke tolererer ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptorblokkere. Innledningsvis anbefales 25 mg tre ganger daglig. Hvis nødvendig kan dosen økes gradvis, forsøksvis ved ukentlige intervaller, opptil 75 mg fire ganger daglig, dvs. 300 mg. Når det systoliske blodtrykket er < 95 mmHg og/eller pulsen > 110 slag per minutt og/eller det er oppstått intolerable bivirkninger, bør dosen reduseres til neste lavere nivå.

Behandlingskontroll: Under langtidsbehandling med hydralazin tilrådes halvårlige målinger av antinukleær faktor (ANF). Utvikling av positiv ANF krever kontinuerlig kontroll av ANF-titere.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Apresolin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Eldre

Kliniske bevis indikerer at det ikke er nødvendig med spesielle doseregimer. Økende alder påvirker verken blodkonsentrasjonen eller systemisk clearance. Renal eliminering kan imidlertid påvirkes siden nyrefunksjonen svekkes med alderen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon (alle indikasjoner)

Hos pasienter med moderat til alvorlig nyresykdom (kreatininclearance < 30 ml/minutt eller serumkreatinin > 221 µmol/l), eller leversykdom, må dosen eller doseringsintervall tilpasses klinisk respons for å unngå akkumulering av hydralazin (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Apresolin skal tas oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Idiopatisk systemisk lupus erythematosus (SLE) og beslektede sykdommer.
- Alvorlig takykardi og hjertesvikt med høyt minuttvolum (f.eks. ved tyreotoksikose).
- Myokardinsuffisiens som skyldes mekanisk obstruksjon (f.eks. ved tilstedeværende aorta- eller mitralstenoser eller konstriktiv perikarditt).
- Isolert høyresidig hjertesvikt som følge av pulmonal hypertensjon (dvs. cor pulmonale).
- Dissekerende aortaaneurisme.
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virkingen av hydralazin på sirkulasjonsstatus kan fremheve visse kliniske tilstander. Stimulering av myokard kan utløse eller forverre ukontrollert eller ubehandlet angina pectoris. Hydralazin skal derfor kun gis til de pasienter med mistenkt eller sikker koronar arteriesykdom som allerede blir behandlet med en betablokker, eller i kombinasjon med andre egnede sympatolytika. Betablokkerbehandlingen bør startes noen dager før behandlingen med hydralazin.

Pasienter som har overlevd et myokardinfarkt bør ikke få hydralazin inntil stabiliseringsfasen etter infarkt er oppnådd.

Hydralazin kan gi anginaanfallet og EKG-forandringer som antyder iskemi i myokard. Det må derfor brukes med forsiktighet til pasienter med mistenkt koronar arteriesykdom eller akutt cerebrovaskulær sykdom.

Immunsystemet

Langtidsbehandling med hydralazin (vanligvis mer enn 6 måneder) kan utløse et systemisk lupus erythematosus (SLE)-lignende syndrom, særlig ved doser over 100 mg daglig. En mild form av syndromet kan minne om reumatoid artritt (atralgi, noen ganger assosiert med feber, anemi, leukopeni, trombocytopeni og hudutslett) og er reversibelt ved seponering. En mer alvorlig form likner på akutt SLE (samme symptomer som ved mild form, i tillegg til pleuritt, pleural effusjon og perikarditt; imidlertid er nervesystem og nyrer sjeldnere angrepet enn ved idiopatisk lupus). Tidlig påvisning og diagnose samt relevant behandling (dvs. seponering av hydralazinbehandling og eventuelt langtidsbehandling med kortikosteroider) er svært viktig ved denne livstruende sykdommen og for å forebygge mer alvorlige komplikasjoner, som av og til kan være fatale.

Særlig er **symptomer fra nyrene** mindre hyppige enn ved idiopatisk SLE mens pleuropulmonære symptomer samt perikarditt, er hyppigere. Siden slike reaksjoner oppstår oftere ved høyere doser, lengre eksponering overfor legemidlet og hos langsomme acetylatorer, anbefales en vedlikeholdsbehandling med lavest mulig effektive dose. Dersom doser på 100 mg daglig ikke gir adekvat effekt, bør pasientens acetylatorstatus evalueres.

Langsomme acetylatorer og kvinner har økt risiko for utvikling av SLE-lignende syndrom. Disse pasientene bør derfor ikke behandles med doser høyere enn 100 mg daglig og de bør følges nøye med henblikk på symptomer og kliniske tegn som kan skyldes SLE-lignende syndrom.

Hurtige acetylatorer derimot kan ha dårlig effekt på doser på 100 mg daglig. Doseøkning hos disse pasientene medfører kun liten øket risiko for å utvikle SLE-lignende syndrom.

Ved langtidsbehandling med hydralazin er det tilrådelig å bestemme antinukleære faktorer (ANF) og utføre urinalyser hver 6. måned. Mikrohematuri og/eller proteinuri, særlig sammen med positiv ANF titer, kan være tidlig tegn på immunkompleks glomerulonefritt assosiert med SLE-lignende syndrom. Hvis åpenbare kliniske tegn og symptomer utvikles, skal legemidlet seponeres umiddelbart.

Laboratorietester: Blodstatus og bestemmelse av ANF titer bør utføres før behandlingsstart og senere med jevne mellomrom under behandlingen med hydralazin selv om pasienten er asymptomatisk. Disse prøvene må også gjennomføres dersom pasienten utvikler artralgi, feber, brystmerter, vedvarende uvelhet eller andre uventede tegn og symptomer. Ved en positiv ANF titer må risikoen ved fortsatt hydralazinbehandling vurderes mot fordelene.

Nervesystemet

Enkeltstående tilfeller av perifer neuritt er rapportert. Publisert dokumentasjon tyder på at dette skyldes en antipyridoksin effekt, som kan reverseres ved administrering av pyridoksin eller seponering av legemidlet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nyresykdom (kreatininclearance < 30 ml/minutt eller serumkreatinin > 221 µmol/l), eller leversykdom, må dosen eller doseringsintervallet tilpasses klinisk respons for å unngå akkumulering av hydralazin (se pkt. 4.2).

Hematologiske effekter

Uønskede hematologiske effekter som redusert hemoglobin og røde blodceller, leukopeni, agranulocytose og purpura, har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller. Oppstår disse bør behandlingen seponeres.

Ved kirurgi kan pasienter som behandles med hydralazin få blodtrykksfall. I slike tilfeller bør ikke adrenalin brukes siden den kardioakselererende effekten av hydralazin kan økes. Ved initial behandling av hjertesvikt bør spesiell forsiktighet utvises og pasienten følges nøye. Pasientens hemodynamiske status bør monitoreres med henblikk på tidlig påvisning av postural hypotensjon eller takykardi. Dersom behandling av hjertesvikt med hydralazin skal seponeres, bør dosen reduseres gradvis (unntatt ved alvorlige situasjoner som SLE-lignende syndrom eller bloddyskrasi). Dette for å forhindre at hjertesvikt utløses eller forverres.

Behandling med hydralazin kan medføre systemisk vaskulitt, inkludert ANCA(+)-vaskulitt, som gir lunge- og nyresyndrom (Pulmonary renal syndrome, PRS) som er en kombinasjon av diffus alveolærblødning og hurtig progredierende glomerulonefritt (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN). Pasienter kan få alvorlig respirasjons- og/eller nyresvikt og trenge behandling i intensivavdeling. Syndromet utvikler seg til et fulminant tilfelle dersom det ikke behandles, og kan av og til bli fatalt.

Apresolin 25 mg tabletter inneholder sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med andre antihypertensive midler (vasodilatorer, f.eks. minoksidil, kalsiumantagonister, f.eks. nifedipin og amlodipin, ACE-hemmere, f.eks. enalapril og ramipril, diuretika, f.eks. furosemid og hydroklortiazid), tricykliske antidepressiva, f.eks. imipramin og klomipramin og sterke beroligende midler, f.eks. haloperidol og prometazin samt alkohol kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten til Apresolin.

Særlig samtidig administrering av hydralazin kort tid før eller etter administrering av diazoxide kan gi økt hypotensjon.

MAO-hemmere skal brukes med forsiktighet til pasienter som bruker hydralazin.

Samtidig administrasjon av hydralazin og betablokkere, som har en sterk first-pass-effekt (f.eks. propranolol) kan øke biotilgjengeligheten av betablokkeren. Dosereduksjon av disse legemidlene kan være nødvendig når de gis samtidig med hydralazin.

Det er mulighet for at den hypotensive effekten av hydralazin kan motvirkes når det brukes samtidig med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID), og en dosejustering kan være nødvendig.

Pasienter som bruker hydralazin og utvikler hypotensjon bør ikke behandles med sympatomimetika (f.eks. epinefrin). Hydralazin kan forårsake takykardi, og sympatomimetika kan forsterke dette.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke observert alvorlige bivirkninger hos gravide kvinner ved bruk av hydralazin, selv om det finns omfattende erfaringer fra tredje trimester. Dyreforsøk har vist teratogent potensial hos mus, men ikke hos andre dyrearter (se pkt. 5.3). Hydralazin passerer placenta.

Det er rapportert forbigående tilfeller av trombocytopeni hos nyfødte når mødrene deres hadde blitt behandlet med hydralazin noen uker før fødselen.

Hydralazin bør ikke brukes under de to første trimestere av svangerskapet, men legemidlet kan brukes senere i svangerskapet hvis det ikke finnes sikrere alternativer eller hvis selve sykdommen utgjør alvorlig risiko for moren eller barnet, f.eks. pre-eklampsi eller eklampsi.

Amming

Hydralazin går over i morsmelk, men tilgjengelige rapporter hittil antyder ingen bivirkninger for barnet. Mødre som bruker hydralazin kan amme barna sine, forutsatt at spedbarnet observeres med tanke på uventede bivirkninger.

Fertilitet

Effekten av hydralazin på fertilitet hos menneske er ikke kjent.

Det er ikke observert noen signifikante effekter på fertilitet eller reproduksjon hos rotter (se pkt. 5.3).

Kvinner som planlegger å bli gravide bør ikke bruke hydralazin. Hvis graviditet bekreftes hos kvinner som bruker hydralazin, bør behandlingen seponeres umiddelbart.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Svimmelhet og hypotensjon kan oppstå ved bruk av hydralazin, derfor er det tilrådelig å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner. Hydralazin kan påvirke pasientens reaksjonsevne, særlig i begynnelsen av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra mange kilder, inkludert kliniske studier og spontanrapporter, er listet nedenfor i henhold til organklasser fra MedDRA. Innenfor hvert organklasser er legemiddelbivirkningene rangert etter frekvens med de hyppigst forekommende bivirkninger først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er de tilsvarende frekvenskategoriene for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkninger kan oppstå hos ca. 25 % av pasientene som får behandling.

Noen av bivirkningene som er listet nedenfor, som f.eks. takykardi, palpitasjoner, anginasymptomer, flushing, hodepine, svimmelhet, urtikaria, nesetetthet og gastrointestinale forstyrrelser forekommer vanligvis ved oppstart av behandlingen, spesielt hvis dosen økes raskt. Disse bivirkningene avtar vanligvis ved fortsatt behandling.

Legemiddelbivirkninger fra mange kilder, inkludert kliniske studier og spontanrapporter:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni med eller uten purpura.
Sjeldne	Hemolytisk anemi, leukocytose, lymfadenopati, pancytopeni, splenomegali, agranulocytose.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Positiv test for ANF, SLE-lignende syndrom, av og til med fatalt utfall (se pkt. 4.4).
Mindre vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner som kløe, urticaria, vaskulitt*, eosinofili, hepatitt.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Nedsatt appetitt.
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Uro, angst.

Sjeldne	Depresjon, hallusinasjoner.
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine.
Mindre vanlige	Svimmelhet.
Sjeldne	Perifer neuropati, polyneuropati, parestesier (kan reverseres ved pyridoksintilførsel), tremor.
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Økt tåredannelse, konjunktivitt.
Sjeldne	Eksoftalmus.
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	Takykardi, palpitasjoner.
Vanlige	Angina pectoris.
Mindre vanlige	Stuvningssvikt.
Karsykdommer	
Vanlige	Flushing, hypotensjon.
Sjeldne	Paradoksal blodtrykksrespons.
Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Nesetetthet, dyspne, pleural smerte.
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser, diaré, kvalme, oppkast.
Sjeldne	Paralytisk ileus.
Sykdommer i lever- og galleveier	
Mindre vanlige	Gulsott, hepatomegali, abnormal leverfunksjon, noen ganger i assosiasjon med hepatitt.
Ikke kjent	Hepatosplenomegali (mest vanlig når forbundet med SLE-lignende symptomer).
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Utslett.
Lidelser i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Artralgi, opphovnede ledd, myalgi.
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Proteinuri, økt plasmakreatinin, hematuri, noen ganger assosiert med glomerulonefritt.

Sjeldne	Akutt nyresvikt, urinretensjon,
Ikke kjent	Akutt glomerulonefritt.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Feber.
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektreduksjon.

* Det finnes rapporter om vaskulitt som fører til lunge og nyresyndrom, PRS

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer: De viktigste kjennetegnene er kardiovaskulære lidelser (som uttalt takykardi og hypotensjon) ledsaget av kvalme, svimmelhet og svette som kan føre til sirkulatorisk kollaps. Myokardiskemi med angina pectoris og hjerterytmier kan også forekomme. Andre kliniske tegn og symptomer kan være nedsatt bevissthet, hodepine og brekninger, samt tremor, kramper, oliguri og hypotermi.

Behandling: Siden intet spesifikt antidot er kjent, bør legemidlet elimineres fra mage-tarmkanalen (fremkalling av brekninger, mageskylling, administrering av aktivt kull og eventuelt laksantia). Støttende behandling kan omfatte bruk av plasma expander eller intravenøse væsker.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifer vasodilator. ATC-kode: C02D B02.

Virkningsmekanisme:

Hydralazin har en perifer vasodilaterende effekt ved direkte relaksasjon av glatt muskelvev i vaskulære resistenskar, hovedsakelig i arteriolene. Den cellulære mekanismen er ikke fullstendig kjent.

Da arteriolene dilateres i større grad enn venene, minimaliseres faren for postural hypotensjon og økningen i hjertets minuttvolum fremmes. Den perifere vasodilatasjonen er utbredt, men ikke ensartet.

Blodgjennomstrømmingen i innvoller, hjerte, hjerne og nyrer øker med mindre blodtrykkssallet er svært markert. Kutan og muskulær karmotstand blir varierende påvirket.

Ved hypertensjon forårsaker denne effekten arteriell blodtrykkssenkning (diastolisk mer enn systolisk), samt økt hjerterefrekvens, slagvolum og minuttvolum.

Siden hydralazin ikke utøver noen kardiodepressiv eller sympatolytisk effekt, vil refleksreguleringsmekanismer medføre økning i slagvolum og hjerterefrekvens. Refleksindusert takykardi kan forekomme som ledsagende effekt, dette kan motvirkes ved samtidig behandling med β -blokker eller andre legemidler som hemmer sympatikusfunksjonen.

Bruk av hydralazin kan medføre natrium- og væskeretensjon og forårsake ødemer og redusert urinvolum. Dette kan motvirkes ved samtidig behandling med et diuretikum.

Ved kronisk stuvningssvikt vil dilatasjon av arterioler på grunn av hydralazin medføre en reduksjon i afterload, noe som igjen fører til redusert arbeid for venstre ventrikel. Slagvolum, renal blodgjennomstrømning og hjerteminuttvolum øker mens blodtrykket opprettholdes eller faller svakt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydralazin absorberes hurtig i mage-/tarmkanalen etter oral administrering og absorpsjonsgrad er variabel i henhold til personens acetylatorstatus. Det kan bare utføres sikre målinger på totalmengden av fritt hydralazin og konjugert hydralazin ("apparent" plasma hydralazin). Maksimal serumkonsentrasjon av hydralazin etter én enkelt oral administrasjon av 50 mg hydralazin ble målt til 229 ± 20 ng/ml og 148 ± 15 ng/ml hos henholdsvis langsomme og hurtige acetylatorer. Maks. plasmakonsentrasjon nås vanligvis innen en time.

Oralt administrert hydralazin gjennomgår en doseavhengig first-pass-effekt (systemisk biotilgjengelighet: 26-55 %), denne first-pass-effekten er avhengig av personens acetylatorstatus.

Distribusjon

Hydralazin fordeles raskt og har spesifikk affinitet til muskelvev i arterieveggene. Bare små mengder av fritt legemiddel kan påvises i plasma mens hoveddelen sirkulerer i konjugert form, hovedsakelig som pyruvathydrazon. Hydralazin binder seg til plasmaproteiner (hovedsakelig albumin) i en grad av 88–90 %. Distribusjonsvolumet for hydralazin er $1,5 \pm 1,0$ l/kg. Hydralazin krysser placentabarrieren og går over i morsmelk.

Biotransformasjon

Systemisk metabolisme i lever skjer ved hydroksylering av ringsystemet og konjugering med glukuronsyre. Acetylatorstatus påvirker first pass absorpsjonen, men i liten grad systemisk eliminasjon. De viktigste metabolittene er acetyleringsproduktet (3-metyl-1,2,4-triazol-(3,4a) ftalazin) hydralazin piruvic acid hydrazon, som er hovedmetabolitten i plasma og NAc-HPZ (4-(2-acetylhydrazin) ftalazin-1-én, N-AcHPZ (4-(2-aetylhydrazin), som hovedsakelig gjenfinnes i urinen og som er den viktigste indikatoren for den legemiddelrelaterte fenotypen.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma er vanligvis 2-3 timer, men er betydelig lavere hos raske acetylatorer, i gjennomsnitt 45 minutter.

Hydralazin og dets metabolitter utskilles hurtig via nyrene. Innen 24 timer etter inntak er ca. 80 % av dosen gjenfunnet i urinen. Mesteparten av hydralazin skilles ut som acetylte og hydroksylerte metabolitter. Noen av disse er konjugert med glukuronsyre, 2–14 % skilles ut som "apparent" hydralazin.

Linearitet/ikke-linearitet

Hydralazin viser ikke-lineær farmakokinetikk, og det tilskrives de metningsstyrte first-pass-effektene.

Alder

Blodkonsentrasjon og systemisk clearance av "apparent" hydralazin endres ikke med alder. Utskillelse via nyrene derimot kan imidlertid påvirkes dersom nyrefunksjonen svekkes med alderen.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon blir halveringstiden i plasma forlenget med opptil 16 timer med en kreatinin clearance på < 20 ml/minutt (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fertilitet og teratogenitet

Det er ikke observert noen signifikante effekter på fertilitet eller reproduksjon hos rotte.

Hydralazin er teratogent i mus, og det er observert åpen ganespalte og misdannelser i faciale og kraniale ben ved doser som er 20-30 ganger maksimal døgndose hos mennesker (200-300 mg).

Gentoksisitet

Hydralazin er vist å kunne indusere genmutasjoner i bakterier, gjær og *Drosophila*, og i mammalske celler *in vitro*, ved cytotoksiske konsentrasjoner. Det er ikke observert noen klar gentoksisk effekt, inkludert kromosomavvik, i flere *in vivo* testsystemer.

Karsinogenitet

I karsinogenitetsstudier hos rotte og mus har hydralazin forårsaket statistisk signifikante økninger i enkelte typer tumorer. Disse tumorene forekommer også spontant i relativt stor grad hos aldrende gnagere.

I en 2 års karsinogenitetsstudie der orale doser på 30 og 60 mg/kg ble gitt til rotter, avslørte levermikroskopi en øket forekomst av benigne neoplastiske knuter. Ingen slike svulster ble funnet ved doser på 15 mg/kg. Hannene i gruppen med dosen 60 mg/kg viste også benigne tumorer i interstitielle testikkelceller. Frekvensen av neoplastiske forandringer har vært studert i 3 andre karsinogenstudier (2 i mus, 1 i rotte). Resultatene av disse studiene har imidlertid vært motstridende.

Mange år med klinisk erfaring har ikke vist noen sammenheng mellom human cancer og bruk av hydralazin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne: Silika, kolloidal vannfri, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, povidon, maisstivelse.

Drasjering: Hypromellose, kopovidon, talkumpulver, titandioksid, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, sukrose, polyetylglykol.

Fargestoffer: Titandioksid (E171), dispergert gul.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Beskyttes mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited

Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 3615

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. januar 1958

Dato for siste fornyelse: 16. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2023