

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Apresolin 25 mg dragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dragerad tablett innehåller hydralazinhydroklorid 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Sackaros 0,023 g/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett.

Blekgul, rund, bikonvex.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av hypertoni som tillägg till etablerad kombinationsbehandling mot högt blodtryck då denna ej haft tillfredsställande effekt (se avsnitt 5.1).

Kronisk hjärtsvikt

I kombination med långtidsverkande nitrater vid måttlig till allvarlig kronisk hjärtsvikt hos patienter:

- där konventionell behandling inte haft tillräcklig effekt
- vid intolerans mot ACE-hämmare och Angiotensin-II-receptorblockerare

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Apresolin bör användas i kombination med andra blodtryckssänkande medel, i första hand betablockerare eller diuretika.

Behandlingen bör inledas med låga doser Apresolin, exempelvis 25 mg en till två gånger dagligen under en vecka, varefter dosen ökas till 25 mg tre gånger dagligen eller 50 mg två gånger dagligen under andra veckan. Denna dos kan ökas efter behov inom intervallet för den effektiva underhållsdosen 50-200 mg. Vid tillfredsställande blodtryckssänkning reduceras dosen till lägsta möjliga underhållsdos. Daglig dos bör inte överstiga 100 mg hos kvinnor eller hos långsamma acetetylerare (se avsnitt 4.4).

Kronisk hjärtsvikt

Apresolin bör ges som tillägg till konventionell terapi med digitalis och diuretika, efter det att ACE-hämmare prövats. Vid hjärtsvikt ges Apresolin i kombination med isosorbiddinitrat till patienter som inte kan tolerera ACE-hämmare eller Angiotensin-II-receptorblockerare. Initialt rekommenderas 25 mg tre gånger dagligen. Vid behov ökas därefter dosen gradvis, förslagsvis med en veckas mellanrum,

upp till 75 mg tre gånger dagligen, dvs. 225 mg. Vid systoliskt blodtryck < 95 mm Hg och/eller hjärtfrekvens > 110 slag/minut och/eller icke tolerabla biverkningar reduceras dosen till närmast lägre nivå.

Behandlingskontroll

Under långtidsbehandling med Apresolin är det tillrådligt med bestämning av antinukleär faktor (ANF) halvårsvis. Vid utveckling av positiv ANF skall ANF-titern följas upp fortlöpande.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Apresolin rekommenderas inte till barn.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m²) bör dosreduktion alternativt förlängning av dosintervallet genomföras med tanke på risk för ackumulation.

Administreringssätt

Apresolin ska tas oralt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot hydralazin, dihydralazin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Idiopatisk systemisk lupus erythematosus (SLE) och relaterade sjukdomar.
- Symtomgivande takykardi.
- Dissekerande aortaaneurysm.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m²) bör dosreduktion alternativt förlängning av dosintervallet genomföras med tanke på risk för ackumulation.

Hjärtkärlsystemet

Patienter med fastställd eller misstänkt koronar hjärtsjukdom skall endast behandlas med Apresolin i kombination med betablockerare. Betablockerarbehandlingen skall insättas några dagar före påbörjad behandling med Apresolin. Patienter med genomgången hjärtinfarkt bör inte behandlas med Apresolin innan cirkulatorisk stabilitet erhållits.

Vid hjärtsvikt med hypotoni ska särskild försiktighet iakttas. Apresolin-behandling vid hjärtsvikt bör inledas på sjukhus och tills vidare begränsas till kliniker med särskild erfarenhet av hjärtsjukdomar. Om möjlighet finns kan hemodynamisk utvärdering rekommenderas, varvid patienter med låg hjärtminutvolym och normalt eller måttligt förhöjt fyllnadstryck i vänster kammare i första hand rekommenderas för behandling med Apresolin.

Försiktighet krävs också för patienter med hjärtsvikt orsakad av mekaniska hinder (t ex aorta- eller mitralisstenos eller konstriktiv perikardit) eller extrakardiella faktorer (t ex tyreotoxikos, anemi) eller isolerad högerkammersvikt på grund av pulmonalishypertension.

Liksom andra potenta antihypertensiva medel skall Apresolin användas med försiktighet vid cerebrovaskulär sjukdom.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Vid långtidsbehandling (vanligtvis mer än 6 månader) kan hydralazin framkalla ett tillstånd liknande systemisk lupus erythematosus (SLE), speciellt när dagsdoser över 100 mg används.

I sin mildare form liknar syndromet reumatoid artrit (artralgi, vanligen förknippad med feber, anemi, leukopeni, trombocytopeni och hudutslag) och är reversibelt vid utsättandet av läkemedlet. I sin allvarligare form liknar tillståndet akut SLE (liknande hudmanifestationer som i den mildare formen

fast även pleurit, pleural utgjutning och perikardit kan förekomma; påverkan på nervsystemet och njurarna är dock mer sällsynt än i idiopatisk lupus). Tidig upptäckt och diagnos samt lämplig behandling (dvs. utsättning av läkemedlet och möjligen långtidsbehandling med kortikosteroider) är av yttersta vikt för detta livshotande tillstånd och för att förhindra allvarliga komplikationer som kan bli fatala.

Symtom från njurarna är inte lika frekvent förekommande som vid idiopatisk SLE men pleuropulmonära symtom och perikardit är vanligare. Risken för dessa reaktioner ökar med ökande dos och behandlingstid samt är vanligare hos långsamma acetylerare. Därför rekommenderas den lägsta effektiva dosen vid underhållsbehandling. Om 100 mg inte ger önskad klinisk effekt bör patientens acetyleringsstatus bestämmas.

Det hydralazininducerade SLE-syndromet är också vanligare bland kvinnor. Hos långsamma acetylerare och kvinnor bör därför dagsdosen Apresolin ej överstiga 100 mg samtidigt som förekomst av kliniska tecken på SLE-liknande symtom noggrant iakttagas. Om kliniska symtom på hydralazininducerad SLE uppträder ska Apresolin omgående sättas ut.

Hos snabba acetylerare som svarar dåligt på doser upp till 100 mg kan dosökning göras utan ökad risk för immunologiska biverkningar.

Perifer neuropati p g a påverkan på metabolismen av vitamin B₆ (pyridoxin) kan förekomma. Reflektorisk stimulering av hjärtfrekvensen vid behandling med Apresolin kan framkalla eller försvåra angina pectoris.

Behandling med hydralazin kan inducera systemisk vaskulit, inklusive ANCA (+) vaskulit, vilket leder till pulmonell renal syndrom som är en kombination av diffus alveolär blödning och snabb progressiv glomerulonefrit. Patienter kan uppvisa allvarliga andnings- och/eller njursvikt som kräver intensivvård. Syndromet kännetecknas som ett fulminant fall om de lämnas obehandlade, och kan ibland bli fatala.

Apresolin 25 mg tabletter innehåller sackaros

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist bör därför inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

MAO-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter som står på Apresolin. Samtidig administrering med andra vasodilaterare, kalciumantagonister, ACE-hämmare, diuretika, antihypertensiva, tricykliska antidepressiva, lugnande medel, samt alkohol kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.

Samtidig administrering av Apresolin med beta-blockerare, som är utsatta för en kraftig första passage-effekt (t.ex. propranolol), kan öka biotillgängligheten hos betablockerare. Dosen kan därför behöva justeras nedåt.

Samtidig användning med indometacin kan minska hydralazins hypotensiva effekt. Kombinationen med indometacin kan kräva en dosjustering.

Patienter som tar hydralazin och utvecklar hypotoni bör inte behandlas med sympatomimetika (t.ex. epinefrin) då hydralazin kan orsaka takykardi, och sympatomimetika kan förstärka detta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (128) graviditeter tyder inte på skadliga effekter av hydralazin på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas.

Hydralazin passerar placenta och djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Betydelsen av dessa för människa är okänd.

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Hydralazin passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik vid terapeutiska doser. Mödrar som tar Apresolin kan amma sitt spädbarn, under förutsättning att barnet observeras för eventuella oväntade biverkningar.

Fertilitet

Inga signifikanta effekter på fertilitet eller andra reproduktionsparametrar har noterats hos råtta (se avsnitt 5.3). Apresolins effekter på fertilitet hos människa är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel eller hypotoni kan förekomma med Apresolin, det är därför tillrådligt att iaktta försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Läkemedelsbiverkningar listas enligt MedDRA

Hos cirka 25 % av de behandlade patienterna kan biverkningar uppstå. De flesta av biverkningarna förekommer vid behandlingens början eller vid dosökning och beror på vasodilatation. Dessa är huvudsakligen takykardi, angina pectoris-symtom, rodnad, huvudvärk, hjärklappning, yrsel, nästäppa och magtarmbesvär, och de brukar avta längre fram under behandlingen.

Frekvens för varje biverkning anges enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Anemi, leukopenia, neutropeni, trombocytopeni med eller utan purpura, eosinofili
Mycket sällsynta	Hemolytisk anemi, leukocytos, lymfadenopati, pancytopeni, splenomegali, agranulocytos
Immunsystemet	
Vanliga	Positiv test för ANF, SLE-liknande syndrom, (kan ibland resultera i dödlig utgång, se avsnitt 4.4)
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner som klåda, urtikaria, vaskulit*.
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Anorexia
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Oro, ångest
Sällsynta:	Depression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk

Mindre vanliga:	Yrsel
Mycket sällsynta:	Perifer neuropati, domningar och krypningar i extremiteterna, parestesi och tremor.
Ögon	
Mindre vanlig:	Ökat tårflöde, konjunktivit
Sällsynta:	Exoftalmus
Hjärtat	
Mycket vanliga:	Takykardi, hjärklappning
Vanliga:	Angina pectoris
Mindre vanliga:	Kronisk hjärtinsufficiens, ödem
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad, hypotension
Mycket sällsynta	Paradoxal pressoreffekt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Nästäppa, dyspné, pleural smärta
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Magtarmbesvär, diarré, illamående, kräkningar,
Mycket sällsynta:	Paralytisk ileus
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Gulsot, hepatomegali, onormal leverfunktion, hepatit
Ingen känd frekvens	Hepatosplenomegali (vanligare i anslutning till SLE-liknande symtom).
Muskuloskeletala system och bindväv	
Vanliga	Artralgi, ledsvullnad, myalgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Proteinuri, ökat plasma-kreatinin, hematuri, (ibland tillsammans med glomerulonefrit)
Mycket sällsynta:	Akut glomerulonefrit, urinretention
Ingen känd frekvens:	Akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Pyrexia, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Ingen känd frekvens	Viktminskning

* Det har förekommit rapporter om vaskulit som leder till pulmonell renal syndrom

Vid långtidsbehandling (vanligtvis mer än 6 månader) kan Apresolin framkalla ett tillstånd liknande lupus erythematosus, speciellt när dagsdoser över 100 mg används. I sin mildare form liknar syndromet en reumatoid sjukdomsbild med ledvärk, feber och hudutslag och är reversibelt vid utsättande av preparatet. I sin svårare form liknar tillståndet en akut SLE och längre tids behandling med kortikosteroider kan behövas för fullständig förbättring. Risken för dessa reaktioner ökar med ökande dos och behandlingstid. Det är därför viktigt att lägsta effektiva underhållsdos används. För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser. Huvudsakliga symptom är kardiovaskulära biverkningar t.ex. uttalad takykardi och hypotension, vilka medför illamående, yrsel och svettningar, vilka i sin tur kan orsaka cirkulatorisk kollaps. Andra tänkbara symptom är myokardischemi med angina pectoris och hjärtarytmier. Andra tecken och symptom på överdos kan omfatta sänkt medvetandenivå, huvudvärk, kräkningar såväl som tremor, konvulsioner, oliguri och hypotermi.

Behandling

Eftersom ingen specifik antidot finns bör - tillsammans med ventrikeltömning och kol - understödande behandling ges i form av plasmaexpanderare eller i.v. vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perifer vasodilaterare
ATC-kod: C02DB02.

Verkningsmekanism

Hydralazin (Apresolin) är en arterioselektiv perifer kärlvidgare. Hydralazin dilaterar resistenskärl genom att minska myogen tonus. Verkningsmekanismen på det cellulära planet är ofullständigt känd.

Hypertoni

Dilatationen av resistenskärlen medför att totala perifera kärlmotståndet och blodtrycket sänks. Hydralazin har egenskapen att samtidigt med blodtryckssänkningen öka eller vidmakthålla njur- och hjärngenomblödningen. Genom homeostatiska regulationsmekanismer med ökning av hjärtfrekvensen och hjärtminutvolymen ger hydralazin som monoterapi endast en relativt måttlig blodtryckssänkning vid peroral långtidsbehandling. Hydralazin bör därför alltid kombineras med betablockerare och/eller diuretika.

Hjärtsvikt

Dilatationen av resistenskärlen medför att hjärtminutvolymen ökar på grund av slagvolymsökning medan inga eller måttliga förändringar av systemblodtrycket, vänster kammars fyllnadstryck eller hjärtfrekvensen uppträder.

Till följd av ökningen i hjärtminutvolymen ökar bl a det renala blodflödet, med förbättrad njurfunktion som följd. Den hemodynamiska effekten av hydralazin vid kronisk hjärtsvikt är mest uttalad efter 2-3 timmar med en duration av minst 6-8 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydralazin absorberas snabbt och till minst 85%. Biotillgängligheten är beroende på patientens acetyleringsstatus och är således 10-20% hos snabba acetylerare och 30-40% hos långsamma acetylerare. Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 1 timma.

Distribution

Hydralazin fördelas snabbt och visar speciell affinitet till muskelvävnad i den arteriella kärlväggen. Distributionsvolymen Vd är ungefär 6 l/kg och bindingsgraden till plasmaproteiner 88-90 %.

Metabolism

Hydralazin metaboliseras i stor utsträckning, främst genom acetylering. Huvudmetaboliten är N-acetyl-hydrazinophthalazinon.

Eliminering

Halveringstiden i plasma är vanligen 2 till 3 timmar. Av given dos utsöndras 80 % i urinen inom 24 timmar, cirka 5 % som konjugerat eller okonjugerat hydralazin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fertilitet och teratogenicitet

Inga signifikanta effekter på fertilitet eller andra reproduktionsparametrar har noterats hos råtta. Hydralazin är teratogent hos möss och orsakar munspalt och deformation av ansiktsben och kranium vid doser 20-30 gånger den maximala humandosen (200-300 mg). Hydralazin är inte teratogent hos råtta och hos kanin. I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta, påverkade hydralazin inte den peri- och postnatal tillväxten hos avkomman.

Mutagenicitet

I cytotoxiska koncentrationer inducerar hydralazin genmutationer i bakterie-, jäst och *Drosophila*-celler samt i däggdjursceller *in vitro*. Inga tydliga mutagena effekter eller kromosomala avvikelser har upptäckts *in vivo* på ett stort antal testsystem.

Under *in vitro*-förhållanden bildas reaktiva metaboliter och intermediat som kan orsaka DNA-skada. Emellertid sker *in vivo*, d.v.s. under normala metabola förhållanden, en intensiv detoxifiering av eventuella toxiska intermediat. Därför uppskattas den genotoxiska risken/mutagen risken vara mycket liten hos människa.

Karcinogenicitet:

Karcinogenicitetsstudier hos möss och råttor visade att hydralazin gav liten men statistiskt signifikant ökning i antal av vissa typer av tumörer som i viss mån dock är vanligt förekommande hos äldre gnagare.

Karcinogenicitetsstudier med hydralazin på gnagare visar inte på någon särskild karcinogen risk vid terapeutiska doser.

Många års klinisk erfarenhet har inte visat att användning av hydralazin skulle ha samband med cancer hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse,
mikrokristallin cellulosa,
vattenfri kolloidal kiseldioxid,
povidon,
magnesiumstearat,
kopovidon,
hypromellos,
makrogol
talkpulver,
sackaros,
järnoxid (E 172)
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk. 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5404

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1957-10-03
Datum för förnyat godkännande: 2007-12-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN
2025-09-01