CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-HYDRALAZINE
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Frasco PEAD con 100 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	APOTEX INC., Ontario, Canadá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	APOTEX INC., Ontario, Canadá. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	034-22D2
Fecha de Inscripción:	6 de junio de 2022.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorhidrato de hidralazina	50,0 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar entre 15 °C y 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

APO-HYDRALAZINE (clorhidrato de hidralazina) está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Se utiliza junto con otros antihipertensivos como los betabloqueantes y los diuréticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hidralazina u otros derivados de la hidrazinoftalazina.
Lupus eritematoso sistémico idiopático (LES) y enfermedades relacionadas.
Taquicardia grave e insuficiencia cardiaca con gasto cardiaco elevado (p. ej., en tirotoxicosis).
Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción mecánica (p. ej., en presencia de aorta o mitral) estenosis o pericarditis constrictiva).
Insuficiencia cardíaca aislada del ventrículo derecho debido a hipertensión pulmonar.
Aneurisma disecante agudo de la aorta.
Arteriopatía coronaria.

Primer y segundo trimestre del embarazo

Precauciones:

Ver Precauciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La hidralazina puede provocar en algunos pacientes un cuadro clínico que simula lupus sistémico eritematoso (LES), incluida la glomerulonefritis. En su forma leve, este síndrome recuerda a la artritis reumatoide (artralgia, a veces asociada con fiebre y erupción). Cuando está completamente desarrollado, ocurre un síndrome parecido al lupus eritematoso diseminado. Si se desarrolla este síndrome similar al LES, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. El tratamiento a largo plazo con adrenocorticosteroides puede ser necesario.

La frecuencia de estos efectos adversos aumenta con la dosis y la duración de la exposición al fármaco y es mayor en los acetiladores lentos que en los rápidos. Cuando se trata con la misma dosis, los acetiladores lentos tienen concentraciones séricas más altas que los acetiladores rápidos, por lo tanto, se debe usar una dosis efectiva para la terapia de mantenimiento. Si 100 mg diarios fallan para obtener un efecto clínico adecuado, se debe evaluar el estado del acetilador del paciente.

Los acetiladores lentos y las mujeres corren un mayor riesgo de desarrollar este síndrome similar al LES. En tales casos, la dosis debe mantenerse por debajo de 100 mg diarios y los pacientes deben controlarse cuidadosamente.

Recuentos sanguíneos completos, examen de preparaciones de células de lupus eritematoso, antinucleares, determinaciones de títulos de anticuerpos y análisis de orina están indicados antes y periódicamente (p. cada 6 meses) durante la terapia prolongada con hidralazina aunque el paciente esté asintomático Estas pruebas también están indicadas si el paciente desarrolla artralgias, fiebre, dolor, malestar continuo u otros signos o síntomas inexplicables. Si en los resultados de estos las pruebas son anormales, el tratamiento debe suspenderse.

Se pueden encontrar anticuerpos antinucleares en la sangre de hasta el 50 por ciento de los pacientes recibiendo hidralazina que permanecen asintomáticos. Un título de anticuerpos antinucleares positivo requiere que el médico sopese cuidadosamente las implicaciones de los resultados de la prueba contra los beneficios derivados de la terapia antihipertensiva con hidralazina.

Microhematuria y/o proteinuria, en particular junto con títulos positivos de anticuerpos antinucleares pueden ser signos iniciales de glomerulonefritis por complejos inmunes asociada con el síndrome similar al LES.

Los efectos cronotrópicos e inotrópicos de la hidralazina aumentan el oxígeno miocárdico. Puede causar cambios electrocardiográficos de isquemia miocárdica, y en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias pueden precipitar angina de pecho o fallo congestivo corazón.

La hidralazina se ha implicado en la producción de infarto de miocardio.

Por lo tanto, APO-HYDRALAZINE debe usarse con precaución en pacientes con sospecha de arteriopatía coronaria. Debe administrarse sólo en combinación con un betabloqueante o otros agentes simpaticolíticos adecuados. La medicación betabloqueante debe iniciarse una vez, pocos días antes del inicio del tratamiento con APO-HIDRALAZINA. Los pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio no deben recibir APO HIDRALAZINA hasta lograr la estabilización post infarto.

La circulación "hiperdinámica" provocada por la hidralazina puede acentuar deficiencias cardiovasculares (p. ej., la hidralazina puede aumentar la presión de la arteria pulmonar en pacientes con enfermedad de la válvula mitral).

El fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular cerebral ya que en estos pacientes se deben evitar las disminuciones de la presión arterial. Una disminución pronunciada de la presión arterial puede afectar negativamente a las reacciones del paciente (p. ej., al conducir u operar maquinaria).

En pacientes hipertensos con riñones normales que son tratados con hidralazina, hay evidencia de aumento del flujo sanguíneo renal y mantenimiento de la tasa de filtración glomerular. En algunos casos se ha observado función renal cuando los valores de control estaban por debajo de lo normal antes de la administración de hidralazina. Sin embargo, como con cualquier agente antihipertensivo, APO-HYDRALAZINE debe usarse con precaución en pacientes con daño renal avanzado. En pacientes con insuficiencia renal, los niveles séricos de hidralazin aumentaron en comparación con los de los pacientes con función renal normal, por lo tanto, la dosis o el intervalo de dosificación debe adaptarse de acuerdo con la respuesta clínica, para evitar la acumulación del principio activo “aparente”.

En pacientes con disfunción hepática, los niveles séricos de hidralazina aumentaron en comparación con los de pacientes con función hepática normal, por lo tanto, la dosis o el intervalo de dosificación debe adaptarse de acuerdo con la respuesta clínica, para evitar la acumulación del principio activo “aparente”.

Se ha observado neuritis periférica, evidenciada por parestesias, entumecimiento y hormigueo en las extremidades.

La evidencia publicada sugiere un efecto antipiridoxina y la adición de piridoxina al régimen si se desarrollan los síntomas.

Discrasias sanguíneas que consisten en reducción de la hemoglobina y el recuento de glóbulos rojos, leucopenia, agranulocitosis y se ha informado de púrpura. Se recomiendan hemogramas periódicos durante el tratamiento. Si tales anomalías se desarrollan, la terapia debe suspenderse.

Tumorogenecidad y Mutagenecidad:

Se ha demostrado que el clorhidrato de hidralazina en estudios de toxicidad crónica, aumenta la incidencia de algunos tumores en roedores envejecidos. Se observó un potencial mutagénico en algunas pero no en todas las pruebas de mutagenicidad. La medida en que estos hallazgos indican un riesgo para el hombre es incierta. mientras que a largo plazo las observaciones clínicas no han sugerido que el cáncer humano esté asociado con el uso de hidralazina, los estudios epidemiológicos hasta ahora han sido insuficientes para llegar a alguna conclusión.

Lactancia:

La hidralazina pasa a la leche materna. Se deben considerar alternativas a la hidralazina en madres lactantes.

Uso en Ancianos:

Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores. Además, el riesgo de daño inducido por hidralazina la hipotermia puede aumentar en pacientes de edad avanzada.

Uso en Niños: Aunque existe cierta experiencia con el uso de clorhidrato de hidralazina en niños, no se han realizado ensayos clínicos para establecer la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

En caso de intervención quirúrgica con anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, ya que la hidralazina puede causar hipotensión.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más comunes son taquicardia, palpitaciones, síntomas anginosos, sofocos, dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales. Son más frecuentes al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis se aumenta rápidamente. Sin embargo, tales reacciones generalmente desaparecen en el curso posterior del tratamiento o después de una reducción de la dosis.

Las reacciones adversas más graves son neuropatía, discrasias sanguíneas y un estado reumatoide agudo resultando en un síndrome parecido al lupus eritematoso diseminado (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Sistema cardiovascular: Taquicardia, palpitaciones, sofocos, hipotensión, síntomas anginosos, edema, insuficiencia cardíaca.

Sistema Nervioso Central y Periférico: Dolor de cabeza, mareos, neuritis periférica evidenciada por parestesia, entumecimiento y hormigueo, polineuritis, temblor, agitación, anorexia, ansiedad, depresión, alucinaciones, desorientación, trastornos del sueño.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, hinchazón de las articulaciones, mialgia, calambres musculares.

Piel y Apéndices: Erupción.

Sistema urogenital: Proteinuria, aumento de la creatinina plasmática, hematuria a veces en asociación con glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda, retención urinaria, dificultad en la micción.

Tracto gastrointestinal: Trastornos gastrointestinales, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, ictericia, agrandamiento del hígado, función hepática anormal a veces asociada con hepatitis, íleo paralítico.

Sangre: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia con o sin púrpura, anemia hemolítica, leucocitosis, linfadenopatía, pancitopenia, esplenomegalia, agranulocitosis, anticuerpos antinucleares.

Órganos sensoriales: Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, congestión nasal, visión borrosa.

Reacciones hipersensibles: Síndrome similar al LES, escalofríos, eosinofilia, reacciones de hipersensibilidad como prurito, urticaria, vasculitis, hepatitis.

Tracto respiratorio: Disnea, dolor pleural.

Misceláneas: Fiebre, disminución de peso, malestar general, exoftalmos, disminución de la libido, pancreatitis. hiperuricemia,

Se ha informado hiperglucemia e hipopotasemia.

Posología y modo de administración:

La dosis de APO-HYDRALAZINE (hidrocloruro de hidralazina) debe ser siempre individualizada y ajustada de acuerdo con la respuesta de la presión arterial del paciente. Inicialmente, una tableta de 10 mg 4 veces al día durante los primeros 2 a 4 días. La dosis se aumenta a 25 mg 4 veces. diariamente durante el resto de la primera semana. Luego se aumenta la dosis a 50 mg 4 veces al día durante el segundo y semanas posteriores de tratamiento.

Para el mantenimiento, ajuste la dosis a los niveles efectivos más bajos, la incidencia de reacciones tóxicas, particularmente el síndrome de lupus eritematoso, es más alto en el grupo de pacientes que reciben grandes dosis de hidralazina.

La dosis diaria de mantenimiento eficaz habitual oscila entre 50 y 200 mg. Sin embargo, la dosis no debe aumentarse por encima de 100 mg por día sin determinar el fenotipo acetilador.

Después del período de titulación, algunos pacientes pueden mantenerse en un horario de dos veces al día.

La influencia de los alimentos en la biodisponibilidad de la hidralazina es incierta. Se han obtenido resultados contradictorios.

Nota: Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos de la dosis habitual para adultos. La respuesta debe ser monitoreada y la dosis ajustada de acuerdo a los niveles efectivos más bajos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones con drogas:

Tratamiento concomitante con otros vasodilatadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores, así como el consumo de alcohol, puede potenciar el efecto hipotensor de la hidralazina. La administración de hidralazina poco antes o después del diazóxido puede provocar una marcada hipotensión. Cuando los medicamentos antihipertensivos potentes, como el diazóxido, se usan en combinación con APO-HYDRALAZINE, los pacientes deben ser observados continuamente durante varias horas para detectar cualquier caída excesiva de la presión arterial.

La administración concomitante de hidralazina con betabloqueantes sujeta a un fuerte efecto de primer paso (p.propranolol) puede aumentar su biodisponibilidad. El ajuste a la baja de la dosis de estos medicamentos puede ser necesarios cuando se administran de forma concomitante.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) deben usarse con precaución en pacientes que reciben hidralazina.

La hidralazina puede reducir las respuestas presoras a la epinefrina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los estudios en animales indican que las dosis altas de hidralazina son teratogénicas en ratones, posiblemente en conejos, pero no en ratas. Los efectos teratogénicos observados fueron fisuras al paladar y malformación de huesos faciales y craneales. No hay suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Aunque la experiencia clínica no incluye cualquier evidencia positiva de efectos adversos en el feto humano, se debe usar hidralazina durante el embarazo sólo si el beneficio justifica claramente el riesgo potencial para el feto.

En mujeres embarazadas se recomienda administrar sólo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos al feto. En cualquier caso, se recomienda evitar su uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

Lactancia: La hidralazina pasa a la leche materna. Se deben considerar alternativas a la hidralazina en madres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La capacidad de reacción y concentración puede verse alterada, lo que puede suponer un riesgo en aquellos casos tales como la conducción de vehículos o manejo de maquinarias

Sobredosis:

Síntomas: Hipotensión, taquicardia, dolor de cabeza, enrojecimiento generalizado de la piel, sudoración, náuseas y mareo. Puede desarrollarse isquemia miocárdica con angina de pecho, arritmia cardíaca y shock profundo. Otros signos pueden incluir alteración de la conciencia, vómitos, temblores, convulsiones, oliguria e hipotermia.

Tratamiento: No existe un antídoto específico conocido. Evacuar el contenido gástrico por inducción de emesis o lavado gástrico, tomando las precauciones adecuadas contra

aspiración y para la protección de las vías respiratorias. Si las condiciones generales lo permiten, administrar carbón activado. Estos procedimientos pueden tener que omitirse o llevarse a cabo después que el estado cardiovascular se ha estabilizado, ya que pueden precipitar arritmias cardíacas o aumentar la profundidad del choque.

El apoyo del sistema cardiovascular es de primordial importancia. El uso de dopamina para elevar la presión arterial sistólica a 90 mmHg se puede considerar en una emergencia.

La función renal debe ser monitoreada y apoyada según sea necesario.

No se ha informado experiencia con diálisis extracorpórea o peritoneal

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C02DB02.

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, Antihipertensivos, agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar. Derivados hidrazinoftalazínicos:

Mecanismo de acción

Hidralazina Hidrocloruro es un vasodilatador periférico de acción directa que actúa principalmente sobre las arterias causando una relajación directa del músculo liso arteriolar.

La hidralazina es un vasodilatador

de acción directa en las arteriolas sistémicas. Además altera el metabolismo del calcio, interfiriendo con los movimientos del mismo. La vasodilatación inducida por la hidralazina está asociada con una estimulación del sistema nervioso simpático, probablemente debido a reflejos mediados por los barorreceptores, como consecuencia se produce un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca dando lugar a una taquicardia refleja, aumento de la actividad de la renina plasmática, y retención de fluidos. Aunque la mayoría de la actividad simpática es debido al reflejo mediado por los barorreceptores, la hidralazina puede estimular la liberación de norefineprina desde las terminaciones nerviosas simpáticas y aumentar directamente la contractibilidad.

La mayoría de los efectos del hidrocloruro de hidralazina se limitan al sistema cardiovascular. La disminución de la presión sanguínea tras la administración de hidrocloruro de hidralazina está asociada con la disminución selectiva de la resistencia vascular de la circulación coronaria, cerebral, y renal, con un pequeño efecto sobre la piel y el músculo. Debido a la dilatación preferencial de las arterias sobre las venas, la hipotensión ortostática no es frecuente, la hidralazina disminuye por igual la presión sanguínea tanto en posición supina como estando el paciente de pie.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La hidralazina se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. En el plasma sólo se pueden rastrear pequeñas cantidades de la droga libre, la mayor parte circulando en forma conjugada, es decir, ácido pirúvico.

Las concentraciones séricas máximas se alcanzan dentro de una a dos horas después de una dosis.

Los niveles plasmáticos de hidralazina varían ampliamente entre los individuos. La hidralazina administrada por vía oral se somete a metabolismo de primer paso extenso y saturable (disponibilidad sistémica: 26 - 55%), este efecto de primer paso depende del estado de acetilador del individuo. En respuesta a la misma dosis oral, los acetiladores lentos muestran niveles “aparentes” de hidralazina en plasma más altos que los acetiladores rápidos y requieren dosis más bajas para mantener control de la presión arterial.

Después de la administración intravenosa de hidralazina no se produce efecto de primer paso; por lo tanto, el estado de acetilador tiene sin influencia en los niveles plasmáticos.

La hidralazina se distribuye ampliamente en el cuerpo. El volumen aparente de distribución de la hidralazina es aproximadamente el 50% del peso corporal. La unión a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es del 85 al 90%.

La hidralazina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

El patrón de los metabolitos depende del acetilador del sujeto y presumiblemente del estado del hidroxilador.

Se encontró que el metabolito principal, NAc-HPZ (N-acetil-hidrazina-ftalazinona), es el indicador relevante para el fenotipo relacionado con las drogas.

La vida media plasmática generalmente oscila entre 1,7 y 3,0 horas en la mayoría de los sujetos, pero en acetiladores rápidos es más corto, con un promedio de 45 minutos.

La hidralazina y sus metabolitos se excretan rápidamente por vía renal y el 80% de la dosis oral aparece en la orina dentro de las 48 horas. La mayor parte de la hidralazina excretada está en forma de acetilada e hidroxilada metabolitos, algunos de los cuales están conjugados con ácido glucurónico; 2-14% se excreta como "aparente" hidralazina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede**.**

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de junio de 2022.