

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	50,0 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL por 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., THANE, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-200-C02
Fecha de Inscripción:	4 de octubre de 2016
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
clorhidrato de hidralazina	50,0 mg
lactosa monohidratada	87,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Como medicación complementaria junto con otros antihipertensivos como betas bloqueadores y diuréticos: los mecanismos de acción complementarios del tratamiento asociativo permiten que los fármacos produzcan sus efectos antihipertensivos a dosis bajas; además los efectos colaterales concomitantes de cada una de las sustancias se compensan parcialmente o incluso se anulan.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica: Como medicación complementaria en los pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional con digitálicos u otros fármacos inotrópicos positivos y/o diuréticos, en combinación con nitratos de efecto prolongado; por ejemplo, en caso de cardiomiopatía congestiva debida a hipertensión, cardiopatía isquémica o sobrecarga de volumen (lesiones valvulares regurgitantes, defectos del tabique auricular y ventricular).

Contraindicaciones:

Está contraindicada en:

Porfiria. La hidralazina se ha asociado con ataques agudos de porfiria.

Taquicardia severa.

Operados de aneurisma aórtico.

Fallo cardíaco con salida cardíaca elevada.

Insuficiencia miocárdica debido a obstrucción mecánica, por ejemplo estenosis aórtica o mitral, o pericarditis.

Lupus eritematoso.

Infarto del miocardio (paciente no estabilizado que ha sufrido un infarto reciente).

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Usar con cautela en pacientes con enfermedad isquémica del corazón porque puede incrementar la angina (usar en una combinación con un beta bloqueador).

En algunos pacientes con fallo cardíaco, la Hidralazina puede provocar hipotensión ortostática y taquicardia durante la etapa inicial de la terapia (por eso es preferible que estos pacientes se encuentren recibiendo la terapia en un hospital).

Si el tratamiento con Hidralazina tiene que ser detenido en pacientes con fallo cardíaco, debe ser abandonado gradualmente.

La Hidralazina debe ser usada con cautela en pacientes con desórdenes cerebrovasculares y pacientes con diabetes mellitus.

La dosis de Hidralazina debe ser reducida, o prolongar el intervalo entre dosis, en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se recomienda un conteo sanguíneo completo y determinación de anticuerpos cada 6 meses durante la terapia a largo plazo. Un análisis de orina (para micro hematuria y proteinuria) también es recomendado.

La Hidralazina es teratogénica en algunas especies de animales, por lo que se recomienda no usarla en el embarazo, sobre todo durante los primeros dos trimestres del embarazo.

Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas, especialmente al comienzo de la terapia, por lo que no deben operar maquinaria compleja.

Aunque reportes tempranos sugieren que la Hidralazina puede ser carcinogénica, no hubo evidencias en una encuesta realizada con 1978 pacientes con cáncer pulmonar o colorrectal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia: Muy Frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$, Raras $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy Raras $< 0,01\%$.

Algunas reacciones adversas suelen ocurrir con el uso de Hidralazina, particularmente taquicardia, palpitations, angina pectoris, dolor de cabeza severo y desarreglos gastrointestinales como anorexia, náusea, vómito y diarrea (Muy Frecuentes). Tales efectos, junto con mareo y congestión nasal (Frecuentes), pueden ocurrir al comienzo del tratamiento, especialmente si la dosis es incrementada rápidamente. Tales reacciones suelen desaparecer a medida que avanza el tratamiento. Otras reacciones (Poco Frecuentes) incluyen hipotensión ortostática, retención de líquido con edema y ganancia de peso, conjuntivitis, lagrimeo, temblores y calambres musculares. La Hidralazina puede agotar la Piridoxina (Vitamina B6) en el cuerpo, produciendo neuropatía periférica con entumecimiento y hormigueo en las extremidades.

Raramente, la Hidralazina provoca hepatotoxicidad, anemia hemolítica, dificultad al orinar, glomerulonefritis, constipación, íleus paralítico, depresión, ansiedad.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas; puede haber eosinofilia. Después de una terapia prolongada con altas dosis pueden aparecer anticuerpos antinucleares, así como una condición parecida al lupus eritematoso. La incidencia es mayor en lentos acetiladores, pacientes con insuficiencia renal, mujeres y pacientes que estén tomando más de 100 mg de Hidralazina al día. Los síntomas usualmente desaparecen cuando el medicamento se deja de tomar, aunque algunos pacientes pueden requerir tratamiento con corticosteroides.

Efectos sobre la sangre.

Tres casos de trombocitopenia fueron reportados en neonatos cuyas madres estaban siendo tratadas con Hidralazina durante algunos meses antes del parto. La trombocitopenia y el sangrado resultaron efectos transitorios y hubo recuperación al cabo de varias semanas. Ningún efecto adverso fue notificado en las madres.

Efectos sobre el sistema cardiovascular.

Paradójicamente, se ha reportado (en tres ocasiones en un paciente con estenosis renal) una severa hipertensión después de la administración de Hidralazina oral o intramuscular.

Efectos sobre los riñones.

En pacientes que recibían Hidralazina se ha reportado una rápida y progresiva glomerulonefritis con lesiones focales y segmentales, normalmente acompañadas por necrosis. Esta condición se ha asociado con la presencia de anticuerpos antinucleares y lentos acetiladores. El abandono inmediato del tratamiento con Hidralazina resultó en una mejoría de la función renal, aunque es poco común ver una completa recuperación en estos casos; casos severos pudieran requerir terapia inmuno supresora.

Efectos sobre la piel.

Con el uso de Hidralazina se ha reportado prurito y erupciones cutáneas.

Una mujer de 59 años de edad que estuvo tomando Hidralazina 25 mg tres veces al día durante 6 meses desarrolló síntomas del Síndrome de Sweet, también llamado Dermatitis Neutrófila Febril Aguda, una enfermedad de la piel caracterizada por la aparición repentina de fiebre, leucocitosis y pápulas eritematosas con placas. Los síntomas comenzaron a desaparecer al interrumpirse el tratamiento con Hidralazina; hubo que administrar Prednisolona.

Lupus eritematoso.

El Lupus eritematoso es una reacción adversa bien documentada del uso de Hidralazina. Normalmente la aparición demora de 1 mes hasta 5 años, contando desde el inicio del tratamiento, y los síntomas más comunes son artralgia o artritis (normalmente no deformante) (en un 95% de los pacientes), fiebre, mialgia (en un 50%), problemas pleuro pulmonares (pleuresía) (en un 30%) y una insuficiencia renal (en un 20%). Otras complicaciones del Lupus pueden incluir vasculitis cutánea, ulceración urogenital y cutánea, hipoglicemia reactiva (aunque existen dudas al respecto), taponamiento cardiaco con peligro para la vida y ronquido que puede derivar a falta de aire. Muy raramente se han reportado casos fatales.

Posología y método de administración:

En el manejo de la hipertensión: la dosis inicial de Hidralazina oral normalmente es de 40 mg a 50 mg al día en dosis divididas, incrementando según la respuesta del paciente. En el Reino Unido se recomienda que la dosis no debe ser incrementada más allá de 100 mg al día sin realizar un chequeo del estado de acetilación, aunque la dosis máxima recomendada para la hipertensión es de 200 mg al día.

Niños: La dosis inicial recomendada es de 0,75 mg/kg de peso corporal al día. La dosificación puede incrementarse progresivamente a un máximo de 3,5 mg/kg de peso corporal al día, hasta obtener la respuesta deseada.

NOTAS: La dosis de Hidralazina debe reducirse (o debe prolongarse el intervalo entre las tomas) en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los pacientes con fallo cardiaco deben recibir el tratamiento inicial con Hidralazina en un hospital.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El efecto hipotensor de Hidralazina puede verse potenciado por otros medicamentos con acción hipotensora. Severa hipotensión puede ocurrir si la Hidralazina se administra junto

con Diazóxido. Sin embargo, varias interacciones con antihipertensivos pueden traer beneficios: los diuréticos tiazida también contrarrestan la retención de líquido provocada por la Hidralazina, y los beta bloqueadores minimizan los efectos aceleradores cardiacos. Un estudio en 9 individuos sanos halló que la Indometacina 100 mg al día no disminuye el efecto hipotensor de la Hidralazina. Sin embargo, otro estudio mostró que la Indometacina 200 mg al día redujo el efecto hipotensor de la Hidralazina, aunque no tuvo efecto sobre la velocidad del latido del corazón, tampoco sobre el flujo renal o sanguíneo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Hidralazina no debe utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo.
Lactancia: Hidralazina se distribuye en la leche materna; no debe usarse durante la lactancia.

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:

Una sobredosis puede producir hipotensión, taquicardia, isquemia miocárdica, arritmias, shock y coma. El abandono del tratamiento puede reducir muchas de las reacciones adversas del medicamento. La neuropatía periférica se ha aliviado con Piridoxina.

Si no ha transcurrido una hora desde el momento de la sobredosificación, se le puede dar al paciente tratamiento con carbón activado o lavado gástrico. Es importante el tratamiento sintomático y de soporte, incluyendo la posible administración de beta bloqueador para tratar la taquicardia. No se debe usar adrenalina.

Propiedades farmacodinámicas:

Hidralazina es un vasodilatador de acción directa que actúa principalmente sobre las arteriolas. Hidralazina reduce la presión sanguínea y la resistencia vascular, pero produce retención de líquido. La taquicardia y el incremento en la salida cardíaca ocurren principalmente como un reflejo respuesta a la reducción de la resistencia vascular. Hidralazina tiende a mejorar el flujo sanguíneo renal y cerebral y su efecto sobre la presión diastólica es más marcado que sobre la presión sistólica.

El Clorhidrato de Hidralazina es administrado por vía oral para el tratamiento de la hipertensión, usualmente con un beta bloqueador y una tiazida (diurético). Esta combinación reduce la taquicardia reflejo y la retención de líquido provocada por la Hidralazina. Hidralazina ha sido administrada por vía intravenosa en crisis hipertensiva, también ha sido usada con Dinitrato de isosorbide en el manejo del fallo cardíaco.

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

La Hidralazina administrada en forma de tableta vía oral es rápidamente absorbida a partir del tracto gastrointestinal aunque sufre un considerable metabolismo de primer paso por acetilación en la mucosa gastrointestinal y en el hígado. La tasa metabólica está determinada genéticamente y depende del estado acetilador del individuo. La biodisponibilidad de la Hidralazina ha sido reportada del 35% en los bajos acetiladores, y menos en los altos; aunque las concentraciones plasmáticas continúan siendo elevadas en los bajos acetiladores después de una dosis oral.

Las concentraciones plasmáticas pico ocurren al cabo de una hora de la administración. La Hidralazina normalmente está presente en el plasma como un conjugado hidrazona, con ácido pirúvico. La unión a las proteínas plasmáticas es de un 90%. Este medicamento es ampliamente distribuido, apareciendo notablemente en las paredes arteriales.

El metabolismo sistémico en el hígado se realiza por hidroxilación del sistema de anillo y conjugación con ácido glucurónico; la mayoría de las fuentes sugieren que la *N*-acetilación

no es de principal importancia en el sistema de aclaramiento y que por tanto el estado acetilador no afecta la eliminación. La Hidralazina es excretada principalmente en la orina en forma de metabolitos.

La vida media promedio aparente para la Hidralazina ha variado de 45 minutos a unas 8 horas, con un número de Fuentes reportando un promedio de entre 2 y 4 horas. En parte la variación puede deberse a problemas con los procedimientos analíticos. La vida media para la Hidralazina se alarga en pacientes con insuficiencia renal, y puede ser de hasta 16 horas en pacientes con aclaramiento creatinina de menos de 20 mL/minuto.

La Hidralazina cruza la placenta y se distribuye en la leche materna.

Los intentos para describir la farmacocinética de la Hidralazina mediante análisis se han visto complicados por la inestabilidad del medicamento mismo en el plasma y en las soluciones alcalinas, y de la inestabilidad de sus metabolitos circulantes. Han sido probadas muchas técnicas para estimar la cantidad de Hidralazina.

Algunos estudios, donde se usaron métodos poco selectivos, han arrojado una aparente bio disponibilidad del 38% - 69% para la Hidralazina oral (en lentos acetiladores) y del 22% - 32% (en rápidos acetiladores); ensayos más selectivos han arrojado valores del 31% - 35%, y del 10% - 16%, para lentos y rápidos acetiladores, respectivamente. De manera similar, el aclaramiento plasmático de Hidralazina es más lento, y la vida media más larga, cuando nos basamos en resultados de ensayos no selectivos. Para tales ensayos, el promedio de la vida media de eliminación ha fluctuado en el rango de 2,2 a 3,6 horas. Para ensayos más selectivos, el promedio de la vida media de eliminación ha fluctuado en el rango de 0,67 a 0,96 horas. La mejor información farmacocinética ha indicado que mientras el efecto de primer paso es dependiente del fenotipo acetilador, el aclaramiento sistémico solamente es mínimamente dependiente de la acetilación. La formación de ácido pirúvico, que no tiene actividad vasodilatadora significativa, contribuye a un aclaramiento extra hepático independiente del fenotipo.

Aunque varios investigadores han correlacionado el efecto hipotensor de la Hidralazina con las concentraciones, otros no lo han podido lograr. Además, la duración de efecto hipotensor ha excedido considerablemente el tiempo predicho por la tasa de eliminación. Una posible explicación menciona la acumulación de Hidralazina en su sitio de acción en las paredes arteriales, otra menciona posibles metabolitos activos.

La concurrente ingesta de comida realza considerablemente la biodisponibilidad de la Hidralazina, pero reduce las concentraciones plasmáticas, con un consiguiente efecto vasodilatador más reducido.

Toxicología:

La Hidralazina, que causa paladar hendido y malformaciones de los huesos faciales y craneales, está considerada teratogénica en los ratones a dosis veinte a treinta veces mayores que la dosificación diaria máxima de 200-300 mg, en el ser humano. Sin embargo, no ha sido teratogénica en las ratas y los conejos. En un estudio sobre carcinogénesis en ratones hubo un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores pulmonares (adenomas y adenocarcinomas) en los machos y en las hembras que recibieron dosis de 250 mg/kg al día (unas ochenta veces la dosificación diaria máxima en el ser humano).

En el estudio correspondiente en las ratas con 15, 30 y 60 mg/kg al día (unas cinco a veinte veces la dosificación diaria máxima en el ser humano), se comprobó un incremento pequeño, pero estadísticamente significativo, de los nódulos hepáticos neoplásicos benignos en los machos y en las hembras del grupo tratado con la dosis mediana. También se registró un aumento significativo de las células intersticiales "de Leydig" de los testículos en los machos del grupo que recibió la dosis alta.

Los tumores observados son comunes en las ratas de edad, y no se constató un aumento significativo en la incidencia hasta después de 18 meses de tratamiento.

La Hidralazina en concentraciones tóxicas induce *in vitro* mutaciones de genes en organismos unicelulares y en células de mamíferos. No se han detectado *in vivo* efectos mutagénicos, en un gran número de estudios.

Si se toman debidamente en consideración estos hallazgos toxicológicos en animales e *in vitro*, la Hidralazina administrada a dosis terapéuticas no parece tener un riesgo que exija limitar su empleo. Numerosos años de experiencia clínica no han sugerido que el cáncer humano esté asociado con la toma de Hidralazina.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de octubre de 2016.