

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HYDRAPRES® 50 mg (Hidralazina)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS RUBIÓ, S.A., Barcelona, España.
Fabricante, país:	LABORATORIOS RUBIÓ, S.A., Barcelona, España.
Número de Registro Sanitario:	M-19-043-C02
Fecha de Inscripción:	24 de junio de 2019
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Clorhidrato de hidralazina	50,0 mg

Plazo de validez: 60 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.
Protégase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Adultos

Hipertensión moderada a grave en combinación con otros agentes antihipertensivos

Debido a sus mecanismos de acción complementarios, la combinación de hidralazina con betabloqueantes y diuréticos permite alcanzar la eficacia antihipertensiva a dosis inferiores y disminuir algunos efectos de la hidralazina como taquicardia refleja y edema.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica de moderada a grave como medicación complementaria junto con nitratos de acción prolongada en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional con diuréticos y digitálicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Taquicardia intensa

Aneurisma aórtico disecante

Insuficiencia cardíaca con gasto alto (tirotoxicosis)

Insuficiencia cardíaca derecha aislada (*cor pulmonale*)

Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción mecánica (como estenosis mitral o aórtica o pericarditis constrictiva)

Enfermedades reumáticas de la válvula mitral

Lupus eritematoso sistémico idiopático y desórdenes relacionados

Porfiria

Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria

Primer y segundo trimestre del embarazo

Precauciones:

Ver “Advertencias especiales y precauciones de uso”, “Uso en embarazo y lactancia” y “Efectos en la conducción de vehículos/ maquinarias”.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La hidralazina induce una vasodilatación que produce una estimulación del miocardio. Por tanto, se recomienda utilizar con precaución en los siguientes casos:

Pacientes con cardiopatías isquémicas, ya que puede aumentar el riesgo de angina de pecho.

Pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se les administra hidralazina. Estos pacientes deben ser obligatoriamente supervisados por personal especializado y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial, para detectar a tiempo la hipotensión ortostática y la taquicardia que se suele producir al inicio del tratamiento. Asimismo, el tratamiento en estos pacientes debe suspenderse de forma gradual.

Al igual que otros antihipertensivos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedades cerebrovasculares.

En tratamientos prolongados de más de 6 meses con dosis altas, especialmente cuando se administran dosis superiores a 100 mg al día, pueden desarrollarse anticuerpos antinucleares y un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico. Se aconseja vigilar el cuadro hemático y la determinación de anticuerpos antinucleares en intervalos de 6 meses aproximadamente. Los pacientes acetiladores lentos presentan un mayor riesgo, por lo que deben ser controlados clínicamente de forma más estrecha.

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.

Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos de la hidralazina. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis más bajas. La hidralazina puede agotar la piridoxina del cuerpo, y producir neuropatía periférica con hormigueo e hipoestesia. Estos efectos pueden corregirse con la administración de piridoxina.

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 categorías de frecuencia asociadas con las siguientes reacciones adversas son cálculos aproximados. Para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para estimar su incidencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuente: Discrasias sanguíneas, eosinofilia Rara: Anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuente: Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente: Apetito disminuido*, aumento anormal de peso Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Ansiedad Rara: Depresión

Trastornos del sistema nervioso Muy frecuente: Cefalea*

Poco frecuente: Mareo*

Rara: Temblor, neuropatía periférica, hipoestesia Trastornos oculares

Poco frecuente: Conjuntivitis, lagrimeo aumentado Trastornos cardíacos

Muy frecuente: Taquicardia*, palpitaciones* Trastornos vasculares

Frecuentes: Acaloramiento*

Poco frecuente: Hipotensión ortostática*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Congestión nasal*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea*, náuseas* y vómitos* Rara: Estreñimiento, hipomotilidad intestinal Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hepatotoxicidad Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción exantemática medicamentosa Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Espasmos musculares, síndrome similar al lupus eritematoso sistémico** Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Glomerulonefritis Rara: Disuria

Trastornos generales y en el lugar de la administración Poco frecuente: Edema, pirexia, escalofrío Exploraciones complementarias

Muy rara: Anticuerpos antinucleares**

* Estos efectos adversos pueden observarse al comienzo del tratamiento, especialmente si la dosis se aumenta rápidamente. Todos ellos remiten al reducir la dosis y son mucho menos frecuentes cuando la dosis es incrementada poco a poco.

**En tratamientos prolongados de más de 6 meses con dosis altas, especialmente cuando se administran dosis superiores a 100 mg al día, pueden desarrollarse anticuerpos antinucleares y un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico. La frecuencia de aparición del síndrome similar al lupus eritematoso sistémico es de un 5,4 % en pacientes que reciben 100 mg diarios y 10,4 % en pacientes tratados con dosis de 200 mg diarios. El síndrome es más común en pacientes acetiladores lentos y en mujeres, por lo que se recomienda ajustar la dosis de mantenimiento hasta la dosis mínima eficaz, sin superar los 100 mg al día. Se recomienda vigilar el cuadro hemático y la determinación de anticuerpos antinucleares a intervalos de 6 meses aproximadamente. También se recomienda un análisis de orina (microhematuria y proteinuria), ya que junto con títulos positivos de anticuerpos antinucleares pueden ser los signos iniciales de una glomerulonefritis inmuno-compleja asociada con el síndrome similar al Lupus Eritematoso Sistémico. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que aparezcan síntomas clínicos de lupus eritematoso sistémico (fiebre, poliartralgias, artritis), siempre bajo valoración médica, ya que una determinación de anticuerpos antinucleares positiva en un paciente no implica que desarrolle el síndrome similar al Lupus eritematoso Sistémico.

Posología y modo de administración:

Vía oral.

Hipertensión:

La dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente e irse incrementando gradualmente.

Dosis inicial 12,5 mg/6-12 h durante los 2 – 4 primeros días, aumentando después a 25 mg/6 h en la primera semana, y a 50 mg/6 h a continuación. En el periodo de mantenimiento la dosis debe ajustarse al nivel más bajo.

La dosis máxima diaria de hidrocloreto de hidralazina es de 200 mg al día.

Hydrapres se administra como terapia combinada con otros agentes antihipertensivos, especialmente como diuréticos y/o betabloqueantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

El tratamiento con hidralazina debe iniciarse bajo una estricta supervisión médica. Los pacientes deben ser monitorizados para determinar a tiempo la hipotensión ortostática y la taquicardia que se suele producir al inicio del tratamiento. En general, las dosis empleadas son más altas que las dosis administradas para la hipertensión y varían de un paciente a otro por lo que el tratamiento debe ser individualizado. Generalmente, la dosis inicial es de 12,5 mg/6-12 h. La dosis de mantenimiento debe ser ajustada en función a la respuesta de cada paciente. La dosis máxima diaria de hidrocloreto de hidralazina es de 225 – 300 mg al día.

Forma de administración

Hidralazina debe administrarse antes de las comidas, con un poco de agua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal se debe administrar la dosis normal a intervalos más prolongados. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre

10 – 50 ml/min, se recomienda que el intervalo entre las dosis sea cada 8 h. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 10 ml/min, se recomienda que el intervalo entre las dosis sea cada 8 – 16 h en acetiladores rápidos y cada 12 – 24 h en acetiladores lentos. Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis y/o administrarla a intervalos más prolongados.

Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia y seguridad de hidralazina, solo o en combinación, en niños y adolescentes, por lo que Hydrapres no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada: Aunque se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con dosis más bajas, el ajuste de la dosis no es generalmente necesario para los ancianos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Uso concomitante contraindicado:

Amifostina: El uso simultáneo puede potenciar el efecto hipotensor. Su administración debe hacerse con un intervalo de 24 horas después de la suspensión del tratamiento con hidralazina.

Uso concomitante que requiere ajuste posológico:

Agentes antihipertensivos: El uso simultáneo puede potenciar el efecto hipotensor.

Diazóxido: El uso simultáneo puede potenciar su efecto hipotensor.

Agentes hipotensores: el uso simultáneo puede potenciar sus efectos adversos y/o tóxicos.

Pentoxifilina: El uso simultáneo puede potenciar su efecto hipotensor.

Análogos de la prostaciclina: El uso simultáneo puede potenciar su efecto hipotensor.

Inhibidores de la monoaminoxidasa: El uso simultáneo puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metilfenidato: El uso simultáneo puede disminuir su efecto antihipertensivo.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El uso simultáneo puede disminuir su efecto antihipertensivo.

Relajantes musculares como baclofén y tizonidina: El uso simultáneo puede potenciar su efecto hipotensor.

Corticosteroides: El uso simultáneo puede disminuir su efecto antihipertensivo.

Betabloqueantes (metoprolol, oxpenolol, propanolol): Existen estudios en los que se ha registrado posible aumento de la biodisponibilidad oral del betabloqueante con aumento del riesgo de toxicidad.

Otras interacciones:

Alcohol: puede incrementarse su efecto hipotensor.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

En estudios con animales la hidralazina es teratógena (paladar hendido y malformaciones en los huesos faciales y craneales) en ratones y posiblemente en conejos, pero no en ratas. La hidralazina atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de hidralazina durante el embarazo, ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En humanos se han producido casos aislados de trombocitopenia

y sangrado en recién nacidos de madres que tomaban hidralazina durante el tercer trimestre, aunque no se ha demostrado que estos efectos sean consecuencia directa del fármaco. De este modo, se recomienda administrar sólo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos al feto y si es posible evitar el uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

Lactancia:

La hidralazina se excreta en leche materna, alcanzando bajas concentraciones en el lactante. En estos casos, sin embargo, no se han descrito efectos adversos en el recién nacido. En el caso de mujeres en periodo de lactancia en las que el uso de Hydrapres sea inevitable, el recién nacido debe ser vigilado por la posible aparición de efectos adversos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay estudios disponibles para evaluar el efecto de la hidralazina sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. En algunos pacientes puede producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial como mareos o fatiga, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensivo. Por tanto, se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta ver cómo el paciente tolera el medicamento.

Sobredosis:

Las principales manifestaciones son trastornos cardiovasculares como taquicardia pronunciada e hipotensión. Complicaciones que pueden aparecer son isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, shock y coma.

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente el producto ingerido mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado antes de que transcurra una hora desde la ingestión. El tratamiento tendrá por finalidad combatir los síntomas de la intoxicación, principalmente mediante un expansor de plasma y un betabloqueante para la taquicardia, cuando sean necesarios. No se deben utilizar vasopresores ya que pueden provocar (o agravar) arritmias cardíacas y con esto complicar el cuadro.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos, agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar. Derivados hidrazinoftalazínicos: C02DB02.

Mecanismo de acción:

Hidralazina hidrocloreto 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 norepinefrina desde las terminaciones nerviosas simpáticas y aumentar directamente la contractibilidad.

La mayoría de los efectos del hidrocloreto de hidralazina se limitan al sistema cardiovascular. La disminución de la presión sanguínea tras la administración de hidrocloreto 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):

Absorción:

El proceso de absorción de la hidralazina es rápido alcanzando un T_{máx}: 1 – 2 h. La actividad terapéutica se inicia transcurridos 30 minutos de la administración.

Distribución:

Una vez en sangre, la hidralazina se encuentra mayoritariamente unida a proteínas plasmáticas. El grado de unión a proteínas es de alrededor del 85 – 90 %. La hidralazina cruza la barrera placentaria.

Metabolismo o biotransformación:

A nivel intestinal y hepático sufre un importante metabolismo de primer paso, siendo su biodisponibilidad del 30 – 35 % en acetiladores lentos y del 10 – 15 % en acetiladores rápidos.

Eliminación:

Se elimina mayoritariamente (90 %) por orina, principalmente en forma metabolizada de N-acetil-hidralazina-ftalazinona y menos del 10 % lo hace en forma inalterada. Aproximadamente el 10 % se excreta en las heces. Su semivida de eliminación es de 2 – 4 h (rango 0,7 – 8 h). Este valor puede aumentar en los casos de insuficiencia renal grave. La hidralazina también se excreta en leche materna.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 24 de junio de 2019.