

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hydrapres 25 mg comprimidos.

Hydrapres 50 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Hydrapres 25 mg contiene:

Hidralazina hidrocloreuro..... 25 mg.

Cada comprimido de Hydrapres 50 mg contiene:

Hidralazina hidrocloreuro 50mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Hydrapres 25 mg comprimidos:

Comprimidos redondos, planos, de color amarillo, ranurados en una cara y marcados con HY-25.

Hydrapres 50 mg comprimidos:

Comprimidos redondos, planos, de color rosa, ranurados en una cara y marcados con HY-50.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. 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 beta bloqueantes 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.

4.2. Posología y forma 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 hidrocloreuro de hidralazina es de 200 mg al día.

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

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 (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1). 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 mantenimiento debe ser ajustada en función a la respuesta de cada paciente. La dosis máxima diaria de hidrocloreuro 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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis y/o administrarla a intervalos más prolongados (ver secciones 4.4 y 5.2).

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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- 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 eritomatoso sistémico idiopático y desórdenes relacionados.
- Porfiria.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.
- Primer y segundo trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.6).
- 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 (ver sección 4.8). 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos 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.

4.6. Fertilidad, 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 (ver sección 5.3). 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 (ver sección 4.4).

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 (ver sección 4.5). Por tanto, se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta ver cómo el paciente tolera el medicamento.

4.8. Reacciones adversas

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*

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.

4.9. 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 beta bloqueante para la taquicardia, cuando sean necesarios. No se debe utilizar vasopresores ya que pueden provocar (o agravar) arritmias cardíacas y con esto complicar el cuadro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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 hidrocloreuro de hidralazina se limitan al sistema cardiovascular. La disminución de la presión sanguínea tras la administración de hidrocloreuro 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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: 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.

Excreción: 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 – 8h). Este valor puede aumentar en los casos de insuficiencia renal grave.

La hidralazina también se excreta en leche materna.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales indican que la hidralazina es teratógena en ratones (a dosis 20 – 30 veces la dosis máxima diaria en humanos) y posiblemente en conejos (a dosis 10 – 15 veces la dosis máxima diaria en humanos), pero no en ratas. Los efectos teratógenicos observados son paladar hendido y malformaciones en los huesos faciales y craneales. No se ha establecido la seguridad de hidralazina durante el embarazo, ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aunque la experiencia clínica no incluye evidencias de casos de malformaciones en humanos, se recomienda administrar sólo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos al feto y evitar su uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo (ver secciones 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hydrapres 25 mg comprimidos: Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, celulosa microcristalina (E-461 i), carboximetilalmidón de sodio (patata), estearato de magnesio (E-470 b), hidroxipropilcelulosa (E-463) y amarillo de quinoleína (E-104).

Hydrapres 50 mg comprimidos: Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, celulosa microcristalina (E-461 i), carboximetilalmidón de sodio (patata), polivinilpirrolidona (E-1201), cochinilla, ácido carmínico (E-120), estearato de magnesio (E-470 b) y sílice coloidal.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

Hydrapres 25 mg comprimidos: 3 años.

Hydrapres 50 mg comprimidos: 5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hydrapres 25 mg comprimidos: se acondiciona en el blíster de PVC/Al y está disponible en envase de 30 comprimidos.

Hydrapres 50 mg comprimidos: se acondiciona en blíster de PVC/Al y está disponible en envases de 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Rubió, S.A.

C/ Industria, 29

Polígono Industrial Comte de Sert

08755 Castellbisbal – Barcelona

España

8. NÚMERO (S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hydrapres 25 mg comprimidos: 55.961

Hydrapres 50 mg comprimidos: 55.960

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.

Fecha de la primera autorización del medicamento: 8 de agosto de 1983

Fecha de la última renovación: 29 de febrero del 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2012