

FICHA TÉCNICA

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 hidrocloreto 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 cardiaca 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 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 (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 cardiaca 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 cardiaca 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*

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 muchos 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.

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 norepinefrina 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.

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 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-acetilhidralazina-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 teratogénicos 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 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

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYDRAPRES 20 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de Hydrapres 20 mg polvo para solución inyectable contiene:

Hidralazina hidrocloreuro..... 20 mg

Excipientes:

Manitol

Ácido clorhídrico para ajustar el pH a 3,5-4,2

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial severa, cuando no sea posible la vía oral o se precise urgentemente disminuir la presión sanguínea. Preeclampsia y eclampsia.

4.2 Posología y forma de administración

Vía intramuscular/Vía intravenosa

Adultos

La dosis usual terapéutica en el adulto es de media ampolla a 2 ampollas (10 mg a 40 mg) por vía intramuscular, intravenosa lenta o perfusión intermitente, pudiéndose repetir si fuera preciso la dosis.

La presión arterial debe ser controlada frecuentemente.

En preeclampsia y eclampsia la dosis normal inicial intravenosa para adultos es de 5 mg seguida de dosis intravenosas de 5-10 mg (rango 5-20 mg) cada 20-30 minutos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ciertos pacientes (especialmente los que tienen insuficiencia renal importante) pueden requerir una dosis más baja.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados, aunque hay experiencia con el uso de hidralazina hidrocloreuro en niños. En el niño se recomiendan dosis de 1,7-3,5 mg/kg/día o de 50-100 mg/m²/día, divididas en 4-6 dosis.

No se recomienda que la dosis inicial sea superior a 20 mg. Generalmente la mayoría de pacientes pueden pasar a tratamiento por vía oral en las primeras 24-48 horas.

Forma de administración

Disolver el contenido de la ampolla en 1 ml de agua para inyección y aplicar inmediatamente. No se recomienda la administración en soluciones que contengan glucosa, fructosa, lactosa y maltosa. Debido a que la hidralazina reacciona con metales, el inyectable debe prepararse con filtro no metálico y utilizarse rápidamente una vez preparado tras extraerse con aguja a una jeringa. Es compatible con los líquidos convencionales para perfusión venosa, pero no se recomienda la administración intravenosa de hidralazina en suero glucosado. No se recomienda la perfusión continua. Se debe monitorizar la presión durante el tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la hidralazina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Taquicardia.
- Enfermedad arterial coronaria.
- Enfermedad reumática de la válvula mitral.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver sección 4.5

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se usan otros antihipertensivos potentes por vía parenteral, tales como el diazóxido, en combinación con la hidralazina se debe observar a los pacientes continuamente y durante varias horas con el fin de detectar un posible descenso excesivo en la presión sanguínea. Los IMAO deben usarse con precaución en pacientes bajo tratamiento con hidralazina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aunque la experiencia clínica no incluye ninguna evidencia de efectos adversos en el feto, en caso de embarazo solo deberá ser usado si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

Lactancia

No se sabe si este fármaco se elimina a través de la leche materna. Debido a que muchos fármacos se eliminan a través de la leche materna, se aconseja precaución en el caso de administrar hidralazina en madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hydrapres polvo para solución inyectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

La hidralazina puede producir en ciertos pacientes un cuadro clínico parecido al lupus eritematoso. Las reacciones adversas son normalmente reversibles cuando se reduce la dosificación y sólo en algunos casos es necesario suspender el tratamiento.

Las más frecuentes son cefalea, palpitaciones, taquicardia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. También en enfermos cardíacos puede desencadenar un ataque de angina de pecho.

Menos frecuentes son hipotensión, respuesta paradójica presora, retención hídrica y sódica, congestión nasal, rubor, conjuntivitis, entumecimiento, vértigo, neuritis periférica, temblor, calambres musculares, ansiedad, depresión, reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, fiebre y eosinofilia, raramente hepatitis, discrasias sanguíneas, esplenomegalia, linfadenopatías, dificultad en la micción, constipación y disnea.

4.9 Sobredosis

En la sobredosificación por hidralazina pueden aparecer: hipotensión, taquicardia, rubor cutáneo generalizado y cefalea intensa. Puede dar lugar también a arritmias cardíacas e isquemia miocárdica. En casos graves es posible la aparición de shock profundo.

El tratamiento será sintomático. Lo más importante es el soporte del sistema cardiovascular. El shock puede tratarse con un expansor de volumen plasmático y, si es posible, sin emplear vasopresores. En caso de ser necesarios estos, se empleará uno que no sea capaz de precipitar o agravar las arritmias cardíacas. Puede ser necesaria la digitalización. La función renal se monitorizará y se mejorará si fuera preciso. No hay experiencia con diálisis extracorpórea o peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos activos sobre el músculo liso arteriolar. Derivado de las hidrazinoftalazinas: C02DB02

Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción de la hidralazina no se conoce exactamente, los efectos principales son sobre el sistema cardiovascular. La hidralazina al parecer disminuye la presión sanguínea mediante un efecto vasodilatador periférico a través de una relajación directa del tejido muscular vascular. La hidralazina, por alteración del metabolismo del calcio celular, interfiere con los movimientos del calcio en el músculo liso vascular, que es el responsable de iniciar o mantener el estado contráctil. El efecto vasodilatador periférico de la hidralazina produce una disminución de la presión arterial (diastólica más que sistólica); disminuye la resistencia vascular periférica; y aumenta la frecuencia cardíaca, volumen del latido y gasto cardíaco. La dilatación preferente de las arteriolas, en comparación con la de las venas, minimiza la hipotensión postural y promueve el aumento de gasto cardíaco. La hidralazina por lo general aumenta la actividad de la renina en plasma como respuesta simpático-refleja, por lo que se estimula la aldosterona y, en consecuencia, la reabsorción sódica. La hidralazina también mantiene o aumenta el flujo sanguíneo renal y cerebral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La disminución máxima de la presión sanguínea por lo general se produce 10-80 minutos después de la administración de hidralazina hidrocloreuro por vía inyectable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha determinado una DL50 en ratas de 173-187 mg/kg. Los estudios de mutagénesis y carcinogénesis realizados registran resultados contradictorios. Se ha detectado un incremento significativo de adenomas y adenocarcinomas pulmonares en ratones a los que se les administró hidralazina de por vida a una dosis de 250 mg/kg/día (alrededor de 80 veces la dosis diaria máxima en humanos). En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración administrando 15, 30 ó 60 mg/Kg/día (aproximadamente 5-20 veces la dosis humana recomendada) se produjeron nódulos neoplásicos benignos en ratas machos y hembras a las que se les administró una dosis de 60 mg/Kg/día y en hembras tratadas con dosis de 30 mg/Kg/día. Estos tumores

son comunes en ratas adultas, y no se observa una mayor incidencia de los mismos hasta después de 18 meses de tratamiento. Hidralazina ha mostrado poseer capacidad mutagénica en sistemas bacterianos y en algunos ensayos “in vitro”. Sin embargo en células linfoides, germinales y fibroblastos de ratones, en células de médula ósea de hámsters y en fibroblastos humanos no ha mostrado poseer potencial mutagénico.

La experiencia clínica no sugiere que en tratamientos con hidralazina se produzcan carcinomas asociados al uso del fármaco, y los estudios epidemiológicos no permiten llegar a ninguna conclusión sobre su posible potencial mutagénico y/o carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421) 80 mg
Ácido clorhídrico para ajustar el pH a 3,5-4,2.

6.2 Incompatibilidades

No se recomienda la administración en soluciones que contengan glucosa, fructosa, lactosa y maltosa. Debido a que la hidralazina reacciona con metales, el inyectable debe prepararse con filtro no metálico y utilizarse rápidamente una vez preparado tras extraerse con aguja a una jeringa.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C.
Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio neutro Tipo I de la Farmacopea Europea, que contiene 20 mg de hidralazina hidrocloreuro.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Disolver el contenido de la ampolla con 1 ml de agua para inyección y aplicar inmediatamente.
(Ver sección 4.2)

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios RUBIÓ, S.A.
Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal –Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56236

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

Febrero del 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2008