

Nepresol®

Cloridrato de hidralazina

Solução Injetável – 20 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEPRESOL®

cloridrato de hidralazina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 20 mg/mL

Embalagem com 50 ampolas de 1 mL.

USO IM / IV / INFUSÃO IV

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Nepresol® 20 mg/mL

Cada mL contém:

cloridrato de hidralazina 20 mg

Veículo estéril q.s.p. 1 ml

(Veículo: propilenoglicol, água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão essencial, isolada ou acompanhada.

É utilizado concomitante, com outros anti-hipertensivos, como betabloqueadores e diuréticos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **Nepresol®** produz vasodilatação periférica (resultando na diminuição da pressão arterial) em razão de sua ação direta sobre as paredes dos vasos sanguíneos, especialmente das arteríolas, reduzindo desta forma, a pressão arterial elevada. Caracteriza-se também, pela diminuição da resistência vascular no cérebro e rins, com manutenção do fluxo sanguíneo renal em níveis satisfatórios nos tratamentos prolongados. O **Nepresol®** (cloridrato de hidralazina) como a outros vasodilatadores pode causar retenção hidrossalina (de líquidos) e diminuição do volume urinário.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Nepresol® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato e derivados de hidralazina, dihidralazina ou aos componentes da fórmula, doença cardíaca reumática da válvula mitral, taquicardia grave ou com caso recente de infarto do miocárdio, aneurisma dissecante da aorta e lúpus eritematoso sistêmico idiopático e doenças correlatas. Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com histórico de distúrbios coronarianos ou sob tratamento com medicamentos antidepressivos.

O uso deste medicamento não é recomendado para pacientes com porfiria.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sistema cardiovascular: O estado "hiperdinâmico" geral da circulação induzido pela hidralazina pode acentuar certas condições clínicas. A estimulação miocárdica pode provocar ou agravar a *angina pectoris* ou provocar infarto do miocárdio. A hidralazina pode causar ataques anginosos e alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia miocárdica. Portanto, a hidralazina deve ser usada com cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. Pacientes com suspeita ou confirmação de doença arterial coronariana devem receber hidralazina apenas sob cobertura de um betabloqueador ou em combinação com outros agentes simpatomolíticos adequados. É importante que a medicação betabloqueadora seja iniciada alguns dias antes do início do tratamento com hidralazina. Os pacientes que sobreviveram a um infarto do miocárdio não devem receber hidralazina até que se atinja uma fase de estabilização pós infarto. A hidralazina não deve ser usada na insuficiência cardíaca.

O paciente deve ser mantido sob cuidadosa vigilância e/ou monitorização hemodinâmica para a detecção precoce de uma hipotensão postural ou taquicardia. Quando for indicada a interrupção da terapia na insuficiência cardíaca, a hidralazina deve ser retirada gradualmente (exceto em situações graves, tais como, na síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico ou discrasia sanguínea) a fim de evitar a precipitação e/ou exacerbação da insuficiência cardíaca.

Doença cerebrovascular: como todos os anti-hipertensivos potentes, a hidralazina deve ser usada com cautela em pacientes que sofrem de doença cerebrovascular, uma vez que pode aumentar a isquemia.

Sistema imunitário: o tratamento prolongado com hidralazina (geralmente por mais de 6 meses) pode provocar uma síndrome semelhante ao LES, especialmente quando são prescritas dosagens superiores a 100 mg por dia. Na sua forma leve, esta síndrome lembra a artrite reumatoide (artralgia, por vezes associada a febre, anemia,

leucopenia, trombocitopenia e erupção cutânea) e revela-se reversível após a retirada do medicamento. Em sua forma mais grave, assemelha-se ao LES agudo (manifestações semelhantes à forma mais leve, além de pleurisia, derrames pleurais e pericardite; o envolvimento do sistema nervoso e renal é mais raro do que no lúpus idiopático). A detecção precoce e um diagnóstico oportuno com terapia apropriada (a interrupção do tratamento e, possivelmente, o tratamento a longo prazo com corticosteroides pode ser necessário para reverter os efeitos) são de extrema importância nesta doença com risco de vida para evitar complicações mais graves, que às vezes podem ser fatais. Como tais reações tendem a ocorrer com maior frequência quanto maior a dose e maior a duração da medicação, e como também são mais comuns em acetiladores lentos, recomenda-se que para a terapia de manutenção seja utilizada a menor dosagem que ainda se mostre eficaz. Se 100 mg por dia não provocarem um efeito clínico adequado, o estado de acetilador do doente deve ser avaliado. Acetiladores lentos e mulheres correm um risco maior de desenvolver uma síndrome semelhante ao LES. Nesses pacientes, todos os esforços devem, portanto, ser feitos para não exceder uma dose de 100 mg por dia; uma vigilância cuidadosa também deve ser mantida para sinais e sintomas clínicos sugestivos de uma síndrome semelhante ao LES. Acetiladores rápidos, por outro lado, muitas vezes respondem inadequadamente mesmo a dosagens de 100 mg diariamente. Nesses pacientes, a dosagem pode ser aumentada com apenas um risco ligeiramente aumentado de uma síndrome semelhante ao LES. Durante o tratamento a longo prazo com hidralazina é aconselhável determinar os fatores antinucleares (FAN) e realizar hemograma completo e análises de urina em intervalos de aproximadamente 6 meses. Micro-hematúria e/ou proteinúria, em particular juntamente com títulos positivos de FAN, podem ser sinais iniciais de glomerulonefrite imunocomplexa associada à síndrome semelhante a LES. Um título positivo de FAN requer que o médico pese cuidadosamente as implicações dos resultados do teste contra os benefícios da terapia contínua com hidralazina. Se se desenvolverem sinais e sintomas clínicos evidentes, o medicamento deve ser imediatamente retirado. Um hemograma completo e a determinação do título de FAN são indicados antes e periodicamente durante a terapia prolongada com hidralazina, mesmo que o paciente seja assintomático. Esses estudos também são indicados se o paciente desenvolver artralgia, febre, dor torácica, mal-estar persistente ou outros sinais ou sintomas inesperados. O tratamento com hidralazina pode induzir vasculite sistêmica, incluindo vasculite positiva para ANCA (anticorpo anticítotoplasma de neutrófilos), levando à síndrome renal pulmonar, que é uma combinação de hemorragia alveolar difusa e glomerulonefrite rapidamente progressiva. Os pacientes podem apresentar insuficiência respiratória e/ou renal grave e necessitar de tratamento em unidade de terapia intensiva. A síndrome é caracterizada por um curso fulminante se não tratada, e às vezes pode ser fatal.

Sistema nervoso: foram notificados casos isolados de neurite periférica sob a forma de parestesia, que pode responder à administração de piridoxina ou à suspensão do medicamento.

Insuficiência renal ou hepática: em pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 30 ml/min ou concentração de creatinina sérica > 2,5 mg/100 ml ou 221 micromoles/L) e em doentes com disfunção hepática, a dose ou o intervalo posológico tem de ser adaptado de acordo com a resposta clínica, a fim de evitar a acumulação "aparente" do fármaco.

Efeitos hematológicos: foram notificados efeitos hematológicos adversos, tais como uma redução da hemoglobina e da contagem de glóbulos vermelhos, leucopenia, agranulocitose e púrpura. Se tais anormalidades se desenvolverem, a terapia deve ser descontinuada.

Pele: erupções cutâneas, reações febris e alterações no hemograma ocorrem raramente, caso em que o medicamento deve ser retirado.

Uso durante a cirurgia: ao serem submetidos à cirurgia, os pacientes tratados com hidralazina podem apresentar queda da pressão arterial, caso em que não se deve usar adrenalina para corrigir a hipotensão, pois potencializa os efeitos cardioaceleradores da hidralazina.

Os pacientes medicados com hidralazina devem usar com cuidado os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), bem como deve ser feita uma observação cuidadosa quando se usam conjuntamente outros anti-hipertensivos como o diazóxido, pois podem ocorrer episódios de hipotensão grave.

A administração deve ser feita com cautela em pacientes com distúrbios coronarianos e em presença de terapia simultânea com antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO.

Idosos: podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores. Além disso, o risco de hipotermia (temperatura corporal abaixo do normal) induzida por hidralazina pode ser aumentado em pacientes idosos.

Crianças: A segurança e eficácia da hidralazina não foram estabelecidas em crianças. A hidralazina não é recomendada para uso pediátrico

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A hidralazina, especialmente no início do tratamento, poderá prejudicar os reflexos do paciente, por exemplo, ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Evite levantar-se rapidamente e dirigir veículo e/ou operar máquina principalmente no início do tratamento.

Gravidez e Lactação

Embora a experiência clínica não inclua qualquer evidência positiva de efeitos adversos no feto humano, hidralazina deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente o benefício justificar o risco potencial.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso de hidralazina na gravidez, antes do terceiro trimestre deve ser evitado, porém o medicamento pode ser empregado no final da gravidez se não existir outra alternativa mais segura, ou quando a doença determinar sérios riscos para a mãe e/ou para o recém-nascido, como por exemplo, nos casos de pré-eclampsia e/ou eclampsia. A hidralazina é excretada através do leite materno, porém os dados disponíveis não relatam efeito adverso sobre o recém-nascido. As mães sob tratamento com hidralazina podem amamentar seus filhos, desde que se observe cuidadosamente a possível ocorrência de efeitos adversos inesperados.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas:

Os efeitos da hidralazina são potencializados por outros medicamentos anti-hipertensivos (incluindo vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos), antidepressivos tricíclicos, álcool, anestésicos, tranquilizantes importantes ou qualquer medicamento que exerça uma ação depressora central. Em particular, a administração de hidralazina pouco antes ou depois do diazóxido pode dar origem a hipotensão acentuada. Os inibidores da monoaminoxidase (MAO) devem ser utilizados com precaução em doentes a receber hidralazina.

A administração concomitante de hidralazina com betabloqueadores, como propranolol, metoprolol e outros betabloqueadores sujeitos a um forte efeito de primeira passagem, pode aumentar sua biodisponibilidade. Pode ser necessário um ajuste descendente da dose destes medicamentos quando são administrados concomitantemente com hidralazina.

As soluções para perfusão de glicose não são compatíveis com a hidralazina porque o contato entre a hidralazina e a glicose faz com que a substância ativa seja rapidamente decomposta.

A adrenalina (epinefrina) aumenta os efeitos cardíacos de aceleração da hidralazina. Os doentes a tomar hidralazina que desenvolvam hipotensão não devem ser tratados com simpaticomiméticos, por exemplo, adrenalina (epinefrina), uma vez que a hidralazina pode causar taquicardia, e os simpaticomiméticos podem melhorar esta situação.

Existe potencial para que o efeito hipotensor da hidralazina seja antagonizado quando utilizado concomitantemente com estrogénios ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);(como: ácido mefenâmico, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, cetorolaco, celecoxibe, diclofenaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, naproxeno, oxaprozina, rofecoxibe, valdecoxibe) diminuindo o efeito anti-hipertensivo da hidralazina.

Fitoterápicos com propriedades hipertensivas como alcaçuz, gengibre, ginseng (americano), pimenta de caiena podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos anti-hipertensivos.

Fitoterápicos com propriedades hipotensivas como quinina, vinca, visco podem aumentar o efeito hipotensivo dos anti-hipertensivos.

Simpaticomiméticos, tais como a cocaína, dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, metaraminol, metoxamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina e efedrina, podem antagonizar os efeitos anti-hipertensivos de hidralazina, quando administrado concomitantemente.

Ao contrário, hidralazina pode antagonizar (exercer ação contrária) a resposta pressora à adrenalina.

A administração de estrógenos pode aumentar a retenção de líquidos, o que aumenta a pressão arterial antagonizando assim o efeito anti-hipertensivo da hidralazina.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

A doação de sangue é contraindicada durante o tratamento com cloridrato de hidralazina e até 5 dias após o seu término, devido ao dano que ele pode causar à pessoa que receber o sangue.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente controlada, entre 15° e 25°C, protegido da luz.

Seu prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem, o produto não deve ser utilizado fora deste prazo sob risco de ineficiência terapêutica.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) por até 24 horas

Este produto é estável por até 24 horas quando diluído (ver item 6. Como devo usar este medicamento?).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características Físicas e Organolépticas

O **Nepresol®** solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelada essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Nepresol® destina-se ao uso intramuscular, intravenoso lento e infusão intravenosa.

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Este medicamento deve ser aplicado por profissional de saúde, com o uso de agulhas estéreis e, quando necessário, equipos de infusão, que devem ser adquiridos separadamente.

A aplicação pode ser realizada no músculo ou na veia, de forma lenta ou por infusão intravenosa, conforme

orientação médica.

O tipo de agulha, o uso de equipo e o modo de administração serão definidos pelo profissional responsável, de acordo com a sua condição clínica.

A dose deve ser sempre individualizada e ajustada pelo médico de acordo com a pressão arterial do paciente. A administração parenteral de hidralazina deve ser sempre realizada com cautela e sob rigorosa supervisão médica.

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas frequentemente (a cada 5 minutos). Os níveis de pressão arterial podem começar a cair em poucos minutos após a injeção, com uma diminuição média máxima ocorrendo em 10 a 80 minutos. A resposta satisfatória pode ser definida como uma diminuição na pressão arterial diastólica para 90–100mmHg.

Doses:

Doses iniciais de 1 a 10mg, por injeção intravenosa lenta, que pode ser repetida, se necessário, após um intervalo de 20 a 30 minutos (para evitar diminuição brusca na pressão arterial, com redução crítica da perfusão cerebral ou útero-placentária).

Em crises hipertensivas, exceto pré-eclampsia/eclampsia, doses de até 40mg têm sido utilizadas.

A hidralazina pode ser administrada por infusão intravenosa contínua, iniciando com uma velocidade de fluxo de 200 a 300mcg/min. A velocidade de manutenção do fluxo deve ser determinada individualmente e, em geral, situa-se dentro da faixa de 50 a 150mcg/min.

Pacientes com insuficiência renal pode exigir uma dose inferior. Em casos em que há um aumento previamente existente na pressão intracraniana, diminuição da pressão arterial pode aumentar a isquemia cerebral.

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos das doses usuais para adultos.

Diluição e Administração:

Cada ampola apresenta 20 mg. Para o preparo de solução diluída com concentração final de 2 mg/mL, transferir asépticamente o conteúdo de uma ampola (1 mL) em 9 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou água para injetáveis.

Para o preparo de solução diluída com concentração final de 0,4 mg/mL, transferir assepticamente o conteúdo de uma ampola (1 mL) em 49 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.

A dose inicial recomendada é de 5 a 10 mg por via intravenosa, seguida por um período de 20 minutos de observação. Se não for obtido controle da pressão arterial (queda de 20% dos níveis iniciais ou PAD entre 90 e 100 mmHg) pode-se administrar de 5 mg a 10 mg em intervalos de 20 minutos até uma dose cumulativa máxima de 40 mg. A ausência de resposta deve ser considerada como hipertensão refratária. O efeito hipotensor dura entre duas a seis horas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico do médico.

“Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.”

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	Incomum (Infrequente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	Muito rara

Sistema cardiovascular

Muito comuns: taquicardia, palpitação.

Comuns: *flushing* (rubor), hipotensão, *angina pectoris* e sintomas de angina.

Incomuns: edema, insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

Olhos

Incomuns: aumento do lacrimejamento, conjuntivite.

Muito rara: exoftalmia.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum: cefaleia.

Incomum: vertigens.

Muito raras: neurites periféricas, polineurites, parestesia (estes efeitos indesejáveis podem ser revertidos pela administração de piridoxina) e tremor.

Sistema músculo-esquelético

Comuns: artralgia, mialgia, edema articular, câibras.

Pele e anexos

Incomum: *rash* (erupção cutânea).

Sistema urogenital

Incomuns: proteinúria, creatinina plasmática aumentada, hematúria, algumas vezes associada à glomerulonefrite.

Muito raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária.

Trato gastrointestinal

Comuns: distúrbios gastrointestinais, diarreia, náusea, vômitos.

Incomuns: icterícia, hepatomegalia, função hepática anormal, algumas vezes associada à hepatite.

Muito rara: íleo paralítico, fibrose retroperitoneal.

Doenças hepatobiliares:

Incomuns: icterícia, hepatomegalia, função hepática anormal (por vezes em associação com hepatite).

Frequência desconhecida - hepatoesplenomegalia (geralmente associada a sintomas semelhantes aos do LES).

Sangue

Incomuns: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia com ou sem púrpura.

Muito raras: anemia hemolítica, leucocitose, linfadenopatia, pancitopenia, esplenomegalia, agranulocitose.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomuns: pirexia, mal-estar, edema.

Sistema imunitário

Comuns: teste positivo para FAN.

Incomuns: síndrome semelhante à LES, reações de hipersensibilidade como prurido, urticária, vasculite incluindo síndrome renal pulmonar, eosinofilia, hepatite.

Transtornos psiquiátricos

Incomuns: agitação, anorexia nervosa, ansiedade.

Muito raras: depressão, alucinações.

Reações de hipersensibilidade

Incomuns: síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária, vasculite, eosinofilia, hepatite.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Incomuns: - dispneia, dor pleural, congestão nasal,

Doenças vasculares:

Comuns: rubor, hipotensão; muito raros: respostas paradoxais do pressor.

Outros

Incomuns: febre, perda de peso, turgência vascular difusa.

Sob investigação

Incomum: diminuição de peso.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Os sintomas frequentes na superdose são hipotensão, taquicardia e rubor cutâneo generalizado, isquemia miocárdica e arritmia cardíaca também podem ocorrer. Superdose grave pode resultar em choque profundo. Tratamento: a assistência ao sistema cardiovascular é a primeira providência a ser tomada. O choque deve ser tratado com expansores de volume, se possível sem recorrer a vasopressores. Caso um vasopressor seja necessário, deve ser usado aquele com menor possibilidade de produzir ou agravar uma arritmia cardíaca. Digitalização pode ser necessária. A função renal deve ser monitorizada e assistida conforme a exigência do caso.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro n.º 1.0298.0089

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Produzido por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho / rótulo

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

R_0089_01_R01

