

APRESOLINA®

cloridrato de hidralazina

Forma farmacêutica e apresentações

APRESOLINA 25 mg ou 50 mg – embalagens contendo 20 drágeas.

USO ADULTO**Composição**

Cada drágea de APRESOLINA contém 25 mg de cloridrato de hidralazina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copolímero de vinilpirrolidona de vinilo, dióxido de titânio, macrogol, sacarose, talco, óxido de ferro amarelo e hipromelose.

Cada drágea de APRESOLINA contém 50 mg de cloridrato de hidralazina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copolímero de vinilpirrolidona de vinilo, dióxido de titânio, macrogol, sacarose, talco, laca eritrosina e hipromelose.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Ação esperada do medicamento:** APRESOLINA atua como um dilatador dos vasos sanguíneos periféricos através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa desses vasos.**Cuidados de armazenamento:** o produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.**Prazo de validade:** o prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.**Gravidez e lactação:** informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.**Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**Reações adversas:** informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Durante o tratamento, alguns pacientes podem apresentar aumento da frequência cardíaca, palpitação, cansaço, tontura, dor de cabeça, vermelhidão da pele, congestão nasal, problemas de estômago e de intestino. Estas reações geralmente diminuem ou desaparecem em 1 a 2 semanas de tratamento.**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.****Ingestão concomitante com outras substâncias:** durante o tratamento, o paciente deverá evitar a ingestão de álcool.**Contra-indicações e precauções:** informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. APRESOLINA é contra-indicada em pacientes que apresentem alergia ao cloridrato de hidralazina ou a algum dos componentes da formulação. Também é contra-indicada para pacientes que apresentem aumento acentuado dos batimentos cardíacos.

Antes de iniciar o tratamento com APRESOLINA, o paciente deverá informar ao médico se é portador de doença cardíaca, circulatória, renal ou hepática.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: pacientes em tratamento com APRESOLINA, especialmente no início, devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatador periférico.

A hidralazina exerce seu efeito vasodilatador periférico através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa dos vasos de resistência, predominantemente nas arteríolas. O mecanismo de ação celular responsável por este efeito não é totalmente conhecido. Na hipertensão, este efeito resulta numa redução da pressão arterial (mais a diastólica do que a sistólica) e num aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco. A dilatação das arteríolas atenua a hipotensão postural e promove um aumento do débito cardíaco. A vasodilatação periférica é difusa mas não uniforme. O fluxo sanguíneo renal, cerebral, coronariano e esplâncnico aumentam, a não ser que a queda da pressão arterial seja muito acentuada. A resistência vascular nos leitos cutâneos e muscular não é afetada de maneira considerável. Uma vez que a hidralazina não apresenta propriedades cardio-depressoras ou simpátolíticas, os mecanismos regulatórios reflexos produzem um aumento no volume de ejeção e da frequência cardíaca. A taquicardia reflexa induzida, que pode ocorrer como um efeito paralelo, pode ser controlada pelo tratamento concomitante com betabloqueador ou qualquer substância que iniba a função simpática. O uso da hidralazina pode ocasionar retenção de líquidos e sódio, produzindo edema e reduzindo o volume urinário. Estes efeitos indesejáveis podem ser prevenidos com a administração concomitante de um diurético.

Na insuficiência cardíaca congestiva crônica a hidralazina, através de sua ação primária como um dilatador arteriolar, reduz a pós-carga. Isto leva à diminuição do trabalho realizado pelo ventrículo esquerdo acompanhada de um aumento do volume de ejeção do fluxo sanguíneo renal e do débito cardíaco, com manutenção ou apenas ligeira queda da pressão arterial.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

A hidralazina é rápida e completamente absorvida após sua administração por via oral. No plasma apenas pequenas quantidades do fármaco livre podem ser encontradas. A maior parte do fármaco circulante está sob a forma conjugada, principalmente como hidrazona do ácido pirúvico. Apenas a chamada hidralazina "aparente", isto é, a soma da hidralazina livre e da hidralazina conjugada, pode ser determinada adequadamente. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado dentro de uma hora, na maioria dos casos. A hidralazina administrada por via oral sofre um efeito de "primeira passagem" dose-dependente (biodisponibilidade sistêmica de 26 a 55%), que depende da capacidade acetiladora do organismo de cada indivíduo. Em resposta à mesma dose, uma capacidade acetiladora lenta apresenta níveis plasmáticos mais elevados de hidralazina "aparente" do que uma capacidade acetiladora rápida.

Distribuição

A capacidade da hidralazina em ligar-se às proteínas plasmáticas (principalmente albumina), situa-se entre 88 e 90%. A hidralazina é rapidamente distribuída no organismo e apresenta uma afinidade específica pelo tecido muscular das paredes arteriais. A hidralazina atravessa a barreira placentária e também é excretada através do leite materno.

Biotransformação

Após a administração oral, os tipos de metabólitos dependem principalmente da capacidade do acetilador envolvido.

O principal metabólito, a N-acetil-hidralazina-ftalazinona foi considerado como sendo um indicador relevante para o fenótipo relacionado à droga.

Eliminação

A meia-vida plasmática geralmente varia de 2 a 3 horas, porém em acetiladores rápidos é mais curta, sendo em média de 45 minutos. Em pacientes com a função renal diminuída, a meia-vida plasmática é prolongada até 16 horas com um *clearance* (depuração) de creatinina < 20 mL/min. A idade avançada não afeta nem a concentração sanguínea e nem o *clearance* (depuração) sistêmico do fármaco. Contudo, a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade. A hidralazina e seus metabólitos são rapidamente excretados pelos rins. Cerca de 24 horas após a dose oral, aproximadamente 80% da mesma pode ser recuperada na urina. A maioria da hidralazina excretada está sob forma de metabólitos acetilados e hidroxilados, alguns dos quais conjugados com o ácido glicurônico. Cerca de 2 a 14% da dose é excretada como hidralazina "aparente".

Dados de segurança pré-clínicos

Teratogenicidade

Em doses 20 a 30 vezes superiores à dose máxima humana diária de 200 a 300 mg, a hidralazina é teratogênica em camundongos, causando fenda palatina e malformações ósseas faciais e cranianas. Entretanto, a hidralazina não é teratogênica em ratos ou coelhos e o crescimento peri e pós-natal da prole de ratos não é afetado.

Mutagenicidade

A hidralazina em concentrações citotóxicas induz mutações genéticas em bactérias, leveduras, *Drosophila* e em células de mamíferos *in vitro*. Nenhum efeito mutagênico explícito, incluindo aberrações cromossômicas, foi detectado *in vivo*.

A formação dos metabólitos / intermediários reativos é favorecida sob condições *in vitro* e então, pode ocorrer dano ao DNA. Entretanto, *in vivo*, sob condições metabólicas normais, há detoxificação intensa dos intermediários tóxicos potenciais. Conseqüentemente, estima-se que o risco genotóxico/mutagênico em humanos seja muito baixo.

Carcinogenicidade

Nos estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, a hidralazina causou pequenos aumentos, porém estatisticamente significativos em alguns tipos de tumores. Entretanto, o mesmo tipo de ocorrência foi observada espontaneamente em uma elevada e regular freqüência, em roedores mais velhos.

Estudos do potencial carcinogênico de hidralazina em roedores não sugerem risco carcinogênico específico sob doses terapêuticas.

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, exames microscópicos do fígado revelaram alguns aumentos na incidência de nódulos neoplásicos benignos em doses orais de 30 e 60 mg/kg. Nenhum destes nódulos foi encontrado com uma dose de 15 mg/kg. Os resultados de outros 3 estudos de carcinogenicidade (2 em camundongos, 1 em ratos) são considerados inconclusivos em relação às freqüências elevadas das alterações neoplásicas relacionadas à substância. Além disso, muitos anos de experiência clínica não sugerem que o uso de hidralazina esteja associado ao câncer humano.

Indicações

Hipertensão

Como farmacoterapia suplementar associada a outros anti-hipertensivos tais como, betabloqueadores e diuréticos. A complementação dos mecanismos de ação de tais terapias combinadas permite aos fármacos exercerem seu efeito anti-hipertensivo em doses baixas. Além disso, os efeitos indesejáveis das substâncias isoladas são também parcial ou totalmente compensados.

Insuficiência cardíaca congestiva crônica

- Como farmacoterapia suplementar em pacientes que não respondem adequadamente à terapia convencional (com digitálicos ou outros agentes inotrópicos positivos e/ou diuréticos);

- Em combinação com nitratos de ação prolongada, por exemplo, na cardiomiopatia congestiva devido à hipertensão, doença cardíaca isquêmica, ou sobrecarga de volume (lesão valvar regurgitante e anormalidades dos septos atrial e ventricular).

Contra-indicações

- *Hipersensibilidade conhecida à hidralazina, dihidralazina ou a qualquer componente da formulação.*
- *Lúpus eritematoso sistêmico idiopático e doenças correlatas.*
- *Taquicardia grave e insuficiência cardíaca com alto débito cardíaco (por exemplo, em tireotoxicose).*
- *Insuficiência do miocárdio devido a obstrução mecânica (por exemplo, em estenose aórtica ou mitral e na pericardite constrictiva).*
- *Insuficiência cardíaca isolada do ventrículo direito devido à hipertensão pulmonar (cor pulmonale).*
- *Aneurisma dissecante da aorta.*

Precauções e Advertências

Alguns casos isolados de neurite periférica foram reportados. As referências publicadas sugerem um efeito antipiridoxina, que pode responder à administração de piridoxina ou à retirada da droga. Recomenda-se a realização de uma contagem sanguínea total e uma titulação dos fatores antinucleares (FAN) antes e periodicamente durante a terapia prolongada com hidralazina, mesmo se o paciente for assintomático. Esses exames são também indicados se os pacientes desenvolverem artralgia, febre, dor no peito, mal-estar persistente ou outros sinais e sintomas inexplicados. Um título positivo dos fatores antinucleares exigirá que o médico faça uma avaliação cuidadosa das implicações dos resultados em relação aos benefícios da terapia prolongada com hidralazina.

Efeitos hematológicos adversos, como por exemplo, redução nos níveis de hemoglobina e na contagem de células vermelhas, leucopenia, agranulocitose e púrpura, foram relatados em alguns poucos casos. Se ocorrer desenvolvimento dessas anormalidades, o tratamento deve ser descontinuado.

A hidralazina pode provocar ataques anginosos e alterações no ECG indicativos de isquemia do miocárdio. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana.

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave (clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min ou concentração sérica de creatinina > 2,5 mg/100 mL ou 221 µmol/L) ou disfunção hepática, a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa "aparente". (veja "Posologia" e "Contra-indicações").

Como todos os anti-hipertensivos potentes, APRESOLINA deverá ser utilizada com cuidado em pacientes com doença arterial coronariana ou doenças cerebrovasculares agudas, uma vez que pode ocorrer aumento da isquemia.

Quando submetidos a cirurgias, os pacientes tratados com APRESOLINA poderão apresentar uma queda na pressão arterial. Nestes casos, não se deve empregar adrenalina para corrigir a hipotensão, uma vez que ela aumenta os efeitos de aceleração cardíaca da hidralazina. Deve-se dar atenção especial ao paciente quando se tratar de terapia inicial para a 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, APRESOLINA deve ser retirada gradualmente (exceto em situações graves, tais como, na síndrome lupus-like ou discrasia sanguínea) a fim de evitar a precipitação e/ou exacerbação da insuficiência cardíaca.

O estado geral da circulação induzido pela hidralazina pode acentuar certas condições clínicas. A estimulação do miocárdio pode provocar ou agravar a angina pectoris não controlada ou sem tratamento. Portanto, APRESOLINA somente deve ser administrada a pacientes portadores de doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, que estejam sob tratamento com betabloqueadores ou em combinação com agentes simpatolíticos adequados. É importante que a

administração do agente betabloqueador seja iniciada alguns dias antes do início do tratamento com APRESOLINA.

Os pacientes que sofreram infarto do miocárdio não deverão receber APRESOLINA até que atinjam a fase de estabilização pós-infarto.

O tratamento prolongado com a hidralazina (usualmente tratamentos com mais de 6 meses de duração) pode provocar o aparecimento de uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, síndrome lupus-like, especialmente quando a posologia prescrita exceder os 100 mg diários. Em sua forma moderada, esta síndrome lembra a artrite reumatóide (artralgia, algumas vezes associada à febre, anemia, leucopenia, trombocitopenia e rash cutâneo), sendo comprovadamente reversível após a descontinuação do tratamento. Em sua forma mais grave, esta síndrome assemelha-se ao lúpus eritematoso sistêmico agudo (manifestações similares à forma mais leve, pleurite, derrames pleurais e pericardite, sendo que o sistema nervoso e o comprometimento renal são mais raros no lúpus idiopático), podendo-se utilizar tratamento prolongado com corticosteróides para reverter completamente esta síndrome. Em particular, os sintomas renais são menos freqüentes que a síndrome do lúpus eritematoso idiopático sendo os sintomas pleuro-pulmonares e a pericardite mais freqüentes.

Uma vez que tais reações tendem a ocorrer mais freqüentemente com a elevação da posologia e o prolongamento do tratamento e são mais comuns nos acetiladores lentos, é recomendável que na terapia de manutenção seja utilizada a menor posologia eficaz. Se 100 mg diários de hidralazina não determinarem um efeito clínico adequado, a capacidade acetiladora do paciente deverá ser avaliada. Pacientes acetiladores lentos e mulheres correm um maior risco de desenvolver a síndrome lupus-like. Em tais pacientes todo esforço deverá ser feito para que a posologia não exceda os 100 mg diários. Além disso, deverá ser feita uma cuidadosa observação do possível aparecimento de sintomas e sinais clínicos sugestivos da síndrome. Inversamente, os pacientes acetiladores rápidos muitas vezes respondem inadequadamente até mesmo para doses diárias de 100 mg. Nestes pacientes, a posologia pode ser aumentada com apenas um ligeiro aumento no risco de uma síndrome lupus-like. Durante tratamentos prolongados com APRESOLINA, é aconselhável a determinação dos fatores antinucleares (FAN) e a realização de exames de urina com intervalos regulares de aproximadamente 6 meses. A ocorrência de microhematúria e/ou proteinúria, em particular associada a títulos positivos dos fatores antinucleares, pode indicar sinais iniciais de uma glomerulonefrite por imunocomplexos associada à síndrome lupus-like. Na ocorrência de um claro desenvolvimento de sintomas e sinais clínicos, o medicamento deverá ser descontinuado imediatamente.

Gravidez e Lactação

Embora a experiência clínica no terceiro trimestre de gravidez seja extensa, não têm sido observados efeitos adversos graves devido ao uso da hidralazina na gravidez humana. Entretanto, experimentos com animais têm demonstrado um potencial teratogênico em camundongos, mas não em outras espécies animais. A hidralazina atravessa a placenta. O uso de APRESOLINA 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-eclâmpsia e/ou eclâmpsia. 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 APRESOLINA podem amamentar seus filhos, desde que se observe cuidadosamente a possível ocorrência de efeitos adversos inesperados.

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

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

Interações medicamentosas

O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes maiores, assim como o consumo de álcool, podem potencializar o efeito redutor da pressão arterial de APRESOLINA. Em particular, a administração de APRESOLINA antes ou após a administração de diazóxido pode determinar uma hipotensão acentuada. Os inibidores da MAO deverão ser

utilizados com precaução em pacientes sob tratamento com APRESOLINA. A administração concomitante de APRESOLINA com betabloqueadores pode aumentar sua biodisponibilidade. Um ajuste posológico através de uma redução da dose destes fármacos pode ser necessário.

Reações adversas

Frequência estimada: muito comum $\geq 10\%$; comum $\geq 1\%$ a $< 10\%$; incomum $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$; rara $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$; muito rara $< 0,01\%$.

Alguns dos efeitos indesejáveis, tais como taquicardia, palpitação, sintomas de angina, flushing (rubor), cefaléia, vertigens, congestão nasal e distúrbios gastrintestinais, são comumente observados no início do tratamento, especialmente se a posologia for aumentada rapidamente. Contudo, tais reações geralmente diminuem no decorrer do tratamento.

Sistema cardiovascular

Muito comuns: taquicardia, palpitação.

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

Incomuns: edema, insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum: cefaléia.

Incomum: vertigens.

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

Sistema músculo-esquelético

Comuns: artralgia, mialgia, edema articular.

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 gastrintestinal

Comuns: distúrbios gastrintestinais, diarreia, náusea, vômitos.

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

Muito rara: íleo paralítico.

Sangue

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

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

Efeitos psicossomáticos

Incomuns: agitação, anorexia, ansiedade.

Muito raras: depressão, alucinações.

Órgãos do Sentido

Incomuns: aumento do lacrimejamento, conjuntivite, congestão nasal.

Reações de hipersensibilidade

Incomuns: síndrome lupus-like (vide "Precauções e Advertências"), reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária, vasculite, eosinofilia, hepatite.

Trato respiratório

Incomum: dispnéia, dor pleural.

Outros

Incomuns: febre, perda de peso, mal-estar.

Muito rara: exoftalmia.

Posologia

Hipertensão

A posologia deverá sempre ser ajustada individualmente e as seguintes recomendações deverão ser adotadas:

O tratamento deverá ser iniciado com doses baixas de APRESOLINA que, dependendo da resposta do paciente, deverão ser aumentadas gradualmente para se obter um efeito terapêutico ideal e evitar a ocorrência de efeitos indesejáveis. Tanto quanto possível APRESOLINA deve ser administrada duas vezes ao dia. A dose inicial de 25 mg, 2 vezes ao dia, é geralmente suficiente. Esta dose poderá ser aumentada conforme as exigências e dentro de uma variação posológica eficaz de manutenção de 50 a 200 mg diários. Contudo, a dose de 100 mg ao dia não deverá ser excedida sem que haja a determinação da capacidade acetiladora do paciente (vide “Precauções e Advertências”).

Insuficiência cardíaca congestiva crônica

As doses variam muito entre os pacientes e, geralmente, são mais elevadas do que aquelas utilizadas para o tratamento da hipertensão. Após uma titulação progressiva, a dose média eficaz de manutenção é de 50 a 75 mg a cada 6 horas ou 100 mg em 2 a 3 vezes ao dia.

Superdose

As principais manifestações de superdosagem são distúrbios cardiovasculares, tais como taquicardia e hipotensão pronunciadas acompanhadas de náusea, vertigens e sudorese que podem resultar em colapso circulatório. Também é possível ocorrer isquemia do miocárdio com *angina pectoris* e arritmias cardíacas. Adicionalmente, podem ocorrer distúrbios de consciência, cefaléia, vômito, assim como tremores, convulsões, oligúria e hipotermia.

Uma vez que não existe um antídoto específico, além da tentativa de eliminar o fármaco do trato gastrointestinal (inicialmente induzindo ao vômito e posteriormente por lavagem gástrica, administração de carvão ativado e possivelmente com o uso de laxantes), deve-se realizar um tratamento de suporte incluindo o uso de um expansor de volume ou de fluidos intravenosos conforme indicação.

Pacientes Idosos

Devem seguir as recomendações gerais descritas na bula. Como a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade, o ajuste de doses, nestes pacientes, pode ser necessário.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS -1.0068.0013.

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873.

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra, SP.
CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

