

Nepresol®

Cloridrato de hidralazina

Solução Injetável – 20 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nepresol® é um medicamento amplamente utilizado no manejo de crises hipertensivas, especialmente no contexto de gravidez, como na pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Diversos estudos ao longo das décadas

mostraram a eficácia da hidralazina em reduzir a pressão arterial. A seguir, estão descritos os principais estudos relacionados à eficácia da hidralazina.

Crise Hipertensiva

A hidralazina, em doses intravenosas de 5 mg, foi eficaz em reduzir significativamente a pressão arterial em 12 pacientes que apresentavam crise hipertensiva, conforme estudo realizado por Cesar et al. Nesse estudo, a pressão arterial sistólica foi reduzida de $208 \pm 19,4$ mmHg para $176 \pm 17,2$ mmHg ($p < 0,001$), enquanto a pressão arterial diastólica reduziu-se de $133 \pm 11,3$ mmHg para $112 \pm 11,5$ mmHg ($p < 0,001$). O estudo concluiu que a hidralazina intravenosa é eficaz para a rápida redução da pressão arterial em crises hipertensivas, sendo especialmente útil em situações que demandam redução rápida da PA, com poucos efeitos colaterais significativos.

Cesar LA, Amato R, Pfeferman E, et al. Uso da hidralazina intravenosa para o tratamento da crise hipertensiva. Arq Bras Cardiol. 1991; 56(5): 407-412.

Hipertensão gestacional e Pré-eclâmpsia

Os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 20 estudos com 1283 participantes, dos quais 626 receberam hidralazina e 657 foram tratados com outros medicamentos anti-hipertensivos, como labetalol e nifedipina, mostraram que a hidralazina apresentou um perfil semelhante de eficácia comparado a labetalol e nifedipina na redução da pressão arterial materna. A hidralazina não apresentou diferença significativa em termos de segurança e eficácia em relação a labetalol e nifedipina.

Antza, C. et al. The flipside of hydralazine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Pregnancy Hypertension 19 (2020): 177-186. doi:10.1016/j.preghy.2020.01.011

Em um estudo randomizado controlado de Gracia et al. (2005), a eficácia da hidralazina intravenosa foi comparada com a do labetalol intravenoso no tratamento de hipertensão grave em gestantes. O estudo incluiu 200 pacientes, sendo que 100 receberam hidralazina e 100 receberam labetalol. O desfecho principal foi o tempo necessário para alcançar a pressão arterial alvo, definida como pressão arterial sistólica < 160 mmHg e diastólica < 110 mmHg. Os resultados mostraram que tanto a hidralazina quanto o labetalol foram eficazes na redução da pressão arterial, com tempos médios de $24,5 \pm 19,2$ minutos

para a hidralazina e $21,3 \pm 18,7$ minutos para o labetalol. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em termos de eficácia. Com relação à segurança, a hidralazina foi associada a uma maior incidência de taquicardia materna (12% vs. 5% com labetalol), enquanto o labetalol apresentou uma maior taxa de bradicardia neonatal (8% vs. 3% com hidralazina), embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas. Concluiu-se que ambos os medicamentos são eficazes para o controle rápido da pressão arterial em gestantes com hipertensão grave, com perfis de segurança ligeiramente diferentes, sendo a hidralazina mais associada a efeitos adversos maternos e o labetalol a efeitos neonatais.

Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, et al. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1-2):157-162. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.02.015

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico foi conduzido para comparar a eficácia do nifedipino, labetalol e hidralazina no controle da pressão arterial em emergências hipertensivas associadas à pré-eclâmpsia grave. O estudo foi realizado em quatro hospitais, com 60 mulheres grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave (definida como pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg). As pacientes foram divididas em três grupos de 20, recebendo três doses de nifedipino, labetalol ou hidralazina, com intervalo de 20 minutos entre cada dose. Os resultados mostraram que o nifedipino foi o mais eficaz na redução imediata da pressão arterial com uma única dose, alcançando uma redução média da pressão arterial média (MAP) de 15,61 mmHg após a primeira dose. No entanto, quando administrada em três doses, a hidralazina mostrou-se superior, com uma redução significativa e sustentada da pressão arterial (N-gain de 1,112, ou 111% da redução alvo de MAP). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos efeitos adversos, e o nifedipino apresentou um leve fenômeno de rebote após quatro horas de administração. Tanto o nifedipino quanto a hidralazina demonstraram eficácia significativa na redução da pressão arterial em emergências hipertensivas relacionadas à pré-eclâmpsia.

Donel S, Novri DA, Hamidy Y, Savira M. Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial. F1000Res. 2023;11:1287. Published 2023 Apr 27. doi:10.12688/f1000research.125944.2

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A hidralazina exerce seu efeito vasodilatador periférico através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa vascular, predominantemente nas arteríolas. Os mecanismos moleculares que medeiam essa ação ainda não estão completamente elucidados. 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 cardiodepressoras ou simpatolíticas, 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 controlado 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.

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.

Após administração de hidralazina por via intravenosa, não ocorre efeito de primeira passagem, portanto a acetilação não tem influência sobre os níveis plasmáticos.

Distribuição

A capacidade da hidralazina em ligar-se às proteínas plasmáticas 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

A metabolização sistêmica no fígado se dá por hidroxilação do anel e conjugação com o ácido glicurônico e a capacidade acetiladora não afeta a eliminação.

Eliminação

A meia-vida plasmática geralmente varia de 2 a 4 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". Na administração intravenosa, ela é parcialmente excretada através das fezes (aproximadamente 6%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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. Nepresol® (hidralazina) não é recomendado para pacientes portadores de porfiria. Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com histórico de distúrbios coronarianos ou sob tratamento com medicamentos antidepressivos.

Categoria de Risco na Gravidez: C: não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 simpatolíticos 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 imuno complexa 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 anticitoplasma 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.

Nepresol contém propilenoglicol®. A administração de propilenoglicol deve ser monitorada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

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.

Propilenoglicol: Nepresol® contém propilenoglicol. A coadministração com qualquer substrato da álcool, como o etanol, pode induzir efeitos adversos graves em neonatos.

Vários eventos adversos, às vezes graves, foram relatados com altas doses ou uso prolongado de propilenoglicol. Os efeitos adversos relacionados à toxicidade do propilenoglicol incluem os riscos de acidose metabólica, aumento do hiato aniônico, hiperosmolaridade e insuficiência renal.

Os eventos adversos geralmente reverterem após o desmame do propilenoglicol e, em casos mais graves, após a hemodiálise.

O propilenoglicol pode ser tóxico em crianças com menos de 5 anos de idade, especialmente quando coadministrado com qualquer substrato da álcool desidrogenase, como o etanol.

Os pacientes medicados com hidralazina devem usar com cuidado os inibidores da monoaminooxidase (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 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.

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 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.

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.

Categoria de Risco na Gravidez: C: não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

Nepresol® contém propilenoglicol. Como o propilenoglicol é suscetível de atingir o feto, a administração a pacientes grávidas deve ser considerada caso a caso.

6. 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 estrógenos ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, como: ácido mefenâmico, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, ceterolaco, 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 e efedrina, podem antagonizar os efeitos anti-hipertensivos de hidralazina, quando administrado concomitantemente.

Os pacientes que necessitam de hidralazina provavelmente serão tratados em um ambiente de terapia intensiva, onde podem ser administrados outros produtos parenterais que contêm propilenoglicol como diazepam, lorazepam e fenitoína. A exposição a aditivos pode aumentar o risco de toxicidade.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. 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 8. Posologia e modo de usar).

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

A dose deve ser sempre individualizada e ajustada 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 5 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 intra-craniana, 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 contém 20 mg. Para o preparo de solução diluída com concentração final de 2 mg/mL, transferir assepticamente 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%.

Para adultos, 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 5mg a 10mg 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 e seis horas.

Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Saúde da Mulher. Urgências e Emergências Maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p.36.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 gastrintestinais, 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.

Em investigação

Incomum: diminuição de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas frequentes na superdose são a 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 intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

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

Fabricado 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 RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

R_0089_02-R



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
22/12/2025	-----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Notificação de rotulagem para implementar os textos de bula encaminhados no cumprimento de exigência 0848532/24-1 e ofício nº 1549579255_Alteração de categoria de SIMILAR para NOVO	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 50 ampolas de 1 mL
28/10/2024	1501307240	Cumprimento de exigência nº 0848532/24-1	10/12/2014	1106123/14-5	12220 - GESEF - Documentação para avaliação de segurança e eficácia - adequação de registro de medicamento sintético	Em cumprimento de exigência	1- Identificação do medicamento 2.Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertência e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Eventos adversos	VPS	20mg/mL Sol Inj
11/03/2021	Pendente	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
01/03/2019	0193821/19-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2017	0166617/17-7	Alteração do local de fabricação do medicamento	24/12/2018	Dizeres legais	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
18/05/2017	0929597/17-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2016	2367192/16-9	Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	13/03/2017	I- Identificação do medicamento	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
20/04/2016	1587573/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Correção de erros ortográficos e de percentagem.	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
22/12/2025	-----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Notificação de rotulagem para implementar os textos de bula encaminhados no cumprimento de exigência 0848532/24-1 e ofício nº 1549579255 Alteração de categoria de SIMILAR para NOVO	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 50 ampolas de 1 mL
12/02/2016	1587573/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Nova apresentação de 36 ampolas.	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 36 e 50 ampolas de 1 mL
30/06/2014	0513741/14-1	10457 – SIMILAR-Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 50 ampolas de 1 mL