



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

19 MAY 00* 2922

B11-Y/Ref.: 17434/99

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario del producto farmacéutico **HIDRALAZINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobados por el decreto supremo N° 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37 letra b) y 39 letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° F-3835/00, el producto farmacéutico **HIDRALAZINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado envasado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Avda. Andrés Bello N° 1940, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Hidralazina clorhidrato	50,00 mg+ 3% exceso
Almidón sodio glicolato	10,00 mg
Lactosa monohidrato	117,70 mg
Edetato disódico	7,50 mg
Polividona	2,30 mg
Dióxido silícico coloidal	1,35 mg
Estearato de magnesio	2,70 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	270,00 mg

Recubrimiento:

* Recubrimiento polimérico blanco (Opadry blanco N° YS-1-7003)	7,090 mg
Hipromelosa	0,510 mg
Colorante FD&C azul N° 2, laca aluminica	0,168 mg
Colorante FD&C amarillo N° 5, laca aluminica	0,232 mg



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

* Composición del recubrimiento polimérico blanco (Opadry blanco N° YS-1-7003):

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol
Polisorbato 80

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene 6, 10, 15, 20, 30, 50 ó 60 comprimidos recubiertos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 4, 6, 8 ó 10 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón con etiqueta impresa, que contiene 100, 250, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos recubiertos en blister de PVC transparente y aluminio impreso o en tiras de celofán lechoso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda: "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A"

2.- Los rótulos de los envases y folleto de información al profesional aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- Las indicaciones aprobadas para este producto son:

- Tratamiento de la hipertensión arterial benigna o maligna, sólo o asociada a otras drogas simpaticolíticas o diuréticos".
- Insuficiencia cardíaca congestiva crónica asociada a otras drogas"



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

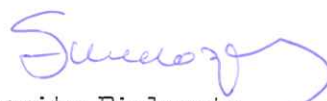
5.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique, de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE


DIRECTOR
DR. L. GONZALO NAVARRETE MUÑOZ
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Dirección I.S.P.
- Sub-Depto. Registro
- Archivo.


Transcrito Fielmente
Ministro Fe.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDRALAZINA Comprimidos Recubiertos

INSTITUTO DE S
Departamento de

Registro Nº F-3835/00

Presentaciones: Hidralazina clorhidrato 50 mg, comprimidos recubiertos

Categoría: Antihipertensivo.

Indicaciones: - Tratamiento de la hipertensión arterial benigna o maligna, sólo o asociada a otras drogas simpaticolíticas o diuréticas. - Insuficiencia cardíaca congestiva crónica asociada a otras drogas.

Usos: Es utilizada en hipertensión moderada a severa en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la terapia de un diurético y un agente bloqueador β -adrenérgico y/o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un agente bloqueador de los canales de calcio. La presentación parenteral es utilizada en el tratamiento de la hipertensión severa, cuando la droga no puede ser administrada en forma oral o cuando la presión debe ser bajada inmediatamente. Hidralazina ha sido usado efectivamente en conjunto con glucósidos cardíacos, diuréticos y/o otros vasodilatadores en el tratamiento a corto plazo de la falla cardíaca congestiva severa, produciendo frecuentemente una mejora en los índices de la función cardíaca y de la tolerancia al ejercicio.

Posología: La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea del paciente y de su tolerancia. Generalmente la dosis de Hidralazina requerida para controlar satisfactoriamente la presión sanguínea es más alta en pacientes acetiladores rápidos que en acetiladores lentos. Para el tratamiento de la hipertensión, la dosis oral inicial usual de Hidralazina HCl en adultos es de 10 mg cuatro veces al día por 2-4 días. La dosis se aumenta a 25 mg 2-4 veces al día en el resto de la semana. Si es necesario, la dosis puede aumentarse la segunda y siguientes semanas a 50 mg 2-4 veces al día. Generalmente acetiladores lentos no reciben más de 200 mg de Hidralazina HCl al día. Para una terapia de mantención la dosis debe ser ajustada a su nivel efectivo más bajo posible, normalmente 2 veces al día. Cuando la terapia es discontinuada, esto debe ser en forma gradual, para evitar un aumento repentino de la presión sanguínea. Para el manejo de hipertensión severa o emergencias hipertensivas, la dosis en adultos usual IM es de 10-50 mg y la dosis usual IV es de 10-20 mg. Para el manejo de emergencias hipertensivas asociadas a embarazo, la dosis en adultos inicial es de 5 mg IV, seguido de dosis de 5-10 mg cada 20-30 minutos hasta obtener una reducción adecuada de la presión sanguínea. Se recomienda que la dosis oral en niños inicial sea de 0,75 mg/Kg por día dado en 4 veces al día. Una dosis inicial no debe superar los 25 mg. En caso de ser necesario, la dosis puede aumentarse gradualmente en un período de 3-4 semanas a 7,5 mg/Kg por día.

La dosis de Hidralazina en el tratamiento de la falla cardíaca congestiva severa es variable y es generalmente mayor que la dosis usada en el manejo de la hipertensión. La dosis inicial usual es de 50-75 mg, sin embargo, muchos pacientes requieren dosis de 100 mg. La dosis debe ser cuidadosamente ajustada acorde a los requerimientos individuales y a la respuesta de cada paciente. Generalmente la dosis oral de mantención es de 200-600 mg diarios, administrada en dosis divididas cada 6-12 horas.

Farmacología: Hidralazina reduce la resistencia periférica y la presión sanguínea como resultado de un efecto vasodilatador directo en el músculo liso vascular, siendo el efecto mayor en las arterias que en las venas. La presión diastólica decrece usualmente más que la presión sistólica. La droga disminuye la presión sanguínea tanto en posición supina como de pie. En pacientes hipertensos la disminución de la presión sanguínea inducida por Hidralazina es acompañada por un

aumento de la frecuencia cardíaca, trabajo cardíaco, probablemente por un efecto reflejo a la disminución de la resistencia periférica. La droga no tiene efecto directo sobre el corazón. El aumento del trabajo cardíaco parcialmente compensa el efecto hipotensivo de la dilatación arterial y limita la eficacia de la droga. Hidralazina puede aumentar la presión arterial pulmonar. Usualmente se incrementan los flujos sanguíneos coronario, cerebral y renal. La droga no afecta consistentemente la tasa de filtración glomerular, secreción tubular y el volumen de orina. Hidralazina causa retención de sodio y agua y expansión del volumen plasmático. En pacientes con falla cardíaca congestiva, Hidralazina disminuye marcadamente la resistencia vascular y aumenta el trabajo cardíaco. En estos pacientes la presión sanguínea sistémica y la presión venosa pulmonar disminuyen muy poco o permanecen inalteradas; la resistencia vascular pulmonar puede disminuir y la frecuencia cardíaca puede aumentar un poco o permanecer inalterada. El aumento en el trabajo cardíaco puede ser acompañado por un aumento del flujo sanguíneo renal y de una disminución de la resistencia vascular renal.

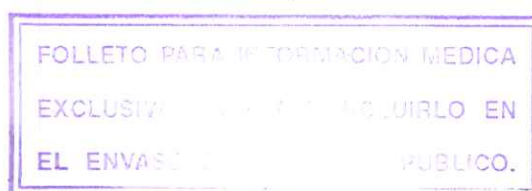
Farmacocinética: Absorción; se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y es extensamente metabolizada en la mucosa gástrica durante la absorción y a través del hígado por un efecto de primer paso. El fenotipo de acetilación es un importante factor determinante de la concentración plasmática de Hidralazina, acetiladores lentos han demostrado tener concentraciones plasmáticas más altas que los acetiladores rápidos cuando se ha administrado la misma dosis en forma oral. Después de la administración oral de una dosis única de Hidralazina, el efecto antihipertensivo comienza en 20-30 minutos y dura 2-4 horas. Después de la administración IV de Hidralazina el efecto hipotensivo comienza dentro de 5-20 minutos, es máximo en 10-80 minutos y dura 2-6 horas. Después de la administración IM, el efecto comienza a 10-30 minutos y dura 2-6 horas. Distribución, Estudios en animales indican que Hidralazina se distribuye ampliamente en los tejidos. Estudios con radioisótopos indican que Hidralazina tiene una gran afinidad por las paredes arteriales. Aparentemente Hidralazina atraviesa la placenta, y se distribuye a la leche. Aproximadamente un 85 % de la droga en la sangre está unida a proteínas plasmáticas después de la administración de una dosis oral usual. Eliminación, La vida media plasmática de Hidralazina es generalmente entre 2-4 horas, pero puede llegar a 8 horas en algunos pacientes. Las concentraciones plasmáticas aumentan y posiblemente también se prolongan en pacientes con la función renal disminuida. Hidralazina se metaboliza extensamente en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y en el hígado por acetilación, hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico. Se han identificado 4 metabolitos, los cuales aparentemente no tienen actividad terapéutica. Una pequeña cantidad de la droga se convierte en hidrazona, la cual es responsable de algunos efectos tóxicos. La acetilación de primer paso en la mucosa gastrointestinal y el hígado está relacionada con el fenotipo genético. La acetilación lenta es un rasgo recesivo que resulta de una deficiencia relativa de la enzima hepática N-acetiltransferasa. Hidralazina se excreta rápidamente en la orina, mayoritariamente como metabolitos. Aproximadamente un 10 % de una dosis oral se excreta en las heces. La tasa de excreción de la droga aparentemente no está relacionada con el fenotipo acetilador.

Información para su prescripción: Precauciones y Contraindicaciones, Hidralazina debe ser usada con precaución en pacientes con daño renal o cerebrovascular severo y en aquellos en que se sospeche presenten enfermedad coronaria arterial. Los pacientes que son acetiladores lentos de Hidralazina tienen mayor riesgo de desarrollar lupus eritematoso sistémico inducido por la droga que los acetiladores rápidos. El paciente debe ser instruido que si presenta dolor de articulaciones o tórax debe reportarlo a su médico. Si se presenta fiebre, dolor de tórax, malestar continuo o

cualquier otro signo o síntoma inexplicable durante la terapia con Hidralazina se deben realizar un examen de sangre completo y determinar anticuerpos antinucleares. Los signos y síntomas del lupus eritematoso inducido por Hidralazina usualmente desaparecen cuando la droga es discontinuada, en caso de que no ser así, se realiza un tratamiento a largo plazo con corticosteroides. Hidralazina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o que presenten taquicardia, insuficiencia miocárdica. Uso en embarazo y lactancia, no se ha establecido su seguridad durante el embarazo aunque es amplia la experiencia existente durante el tercer trimestre donde puede emplearse en la fase final de la gestación cuando no hay otra alternativa segura o cuando la enfermedad acarree riesgo para la madre o la criatura (preeclampsia o eclampsia). Dado que Hidralazina se distribuye en la leche materna, los recién nacidos deben ser cuidadosamente observados por los posibles efectos secundarios. Interacciones con otros fármacos, Agentes antihipertensivos y diuréticos; la administración conjunta potencia el efecto hipotensivo de la Hidralazina. Inhibidores de la monoaminooxidasa; se produce un efecto sinérgico que puede producir un descenso marcado en la presión sanguínea.

Reacciones adversas: Puede aparecer dolor de cabeza, palpitaciones y taquicardia. Estos efectos pueden ser minimizados comenzando el tratamiento con pequeñas dosis y aumentarlas gradualmente hasta llegar a niveles efectivos. Generalmente los efectos adversos son reversibles cuando se disminuye la dosis, pero en algunos casos sería necesario suspender el tratamiento. Los efectos adversos gastrointestinales, como vómitos, diarrea, náuseas y anorexia pueden ocurrir especialmente con dosis altas. Hidralazina produce un síndrome parecido a lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoidea, caracterizado por fiebre, esplenomegalia, linfadenopatía, dolor pleural, edema y presencia de anticuerpos antinucleares. Han ocurrido casos de rash o rash facial maculopapular característicos de lupus eritematoso sistémico. La incidencia de síndrome de lupus eritematoso sistémico inducido por Hidralazina es mayor en pacientes que recibieron más de 200 mg de la droga al día por períodos prolongados y se ha visto raramente en pacientes que reciben 100 mg diarios. A nivel hematológico se ha detectado que puede ocurrir disminución de la concentración de hemoglobina y la cantidad de eritrocitos, leucopenia y agranulocitosis.

Información toxicológica: Una sobredosis de Hidralazina produce hipotensión, taquicardia, dolor de cabeza y enrojecimiento general de la piel. Puede ocurrir isquemia al miocardio, arritmia y shock profundo. Se recomienda realizar inducción de vómitos, lavado gástrico y la administración de carbón activo de modo de eliminar el fármaco del tracto gastrointestinal. El soporte del sistema cardiovascular es lo más importante en el tratamiento de la sobredosis por Hidralazina.



Bibliografía

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.