

**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 25 e 50 ampolas de 1 mL.

### **USO IM / IV / INFUSÃO IV**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **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 severa 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.

**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.”**

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

Os pacientes medicados com hidralazina devem usar com cuidado os medicamentos que são 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 severa.

A administração deste medicamento deve ser feita com cautela em pacientes com distúrbios coronarianos e em presença de terapia simultânea com antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO. Alguns casos isolados de neurite periférica foram relatados. As referências publicadas sugerem um efeito antipiridoxina, que pode responder à administração de piridoxina ou à retirada do medicamento.

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 (dor numa articulação), 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 (diminuição dos leucócitos), agranulocitose (deficiência ou ausência de leucócitos) e púrpura (hemorragia na pele, exibe áreas vermelhas, escurecendo para o roxo e em seguida para amarelo acastanhado), foram relatadas em alguns poucos casos. Se ocorrer desenvolvimento dessas anormalidades, o tratamento deve ser descontinuado.

A hidralazina pode provocar ataques anginosos e alterações no ECG (eletrocardiograma) indicativos de isquemia do miocárdio. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana ou doenças cerebrovasculares agudas, uma vez que pode ocorrer aumento da isquemia.

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave disfunção hepática (do fígado), a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados pelo médico de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa.

Quando submetidos a cirurgias, os pacientes tratados com hidralazina 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 (rapidez anormal da ação cardíaca). 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.

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, a hidralazina somente deve ser administrada a pacientes portadores de doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, que estejam sob tratamento com betabloquadores 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 a hidralazina.

Os pacientes que sofreram infarto do miocárdio não deverão receber a hidralazina 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, especialmente quando a posologia prescrita exceder os 100mg 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 – inflamação da pleura -, derrames pleurais e pericardite – 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 frequentes que a síndrome do lúpus eritematoso idiopático sendo os sintomas pleuro-pulmonares e a pericardite mais frequentes.

Durante tratamentos prolongados com a hidralazina, 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 (presença de elementos do sangue e/ou proteínas na urina), em particular associada a títulos positivos dos fatores antinucleares, pode indicar sinais iniciais de uma glomerulonefrite (uma forma de nefrite, inflamação do rim) por imunocomplexos associada à síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico. Na ocorrência de um claro desenvolvimento de sintomas e sinais clínicos, o medicamento deverá ser descontinuado imediatamente.

**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:** embora haja alguma experiência com o uso de hidralazina em crianças, ensaios clínicos controlados para estabelecer a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram realizados.

### **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 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.”**

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.

### **Interações Medicamentosas:**

Os anestésicos em geral aumentam o efeito da hidralazina. Outras medicamentos hipotensores, tais como o diazóxido, quando utilizados em combinação com a hidralazina podem provocar hipotensão severa. O tratamento com hidralazina contraindica a administração simultânea de barbitúricos, sulfas e isoniazida.

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 hidralazina.

Os anti-inflamatórios não esteróides como: ácido mefenâmico, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, ceterolaco, celecoxibe, diclofenaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, naproxeno, oxaprozina, rofecoxibe, valdecoxibe podem diminuir 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.”**

## **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.

**“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.

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.

### **Crianças:**

Emergência hipertensiva: dose usual entre 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, IM/IV. Não exceder uma dose inicial de 20mg.

Injeção intravenosa lenta: 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, se necessário (não exceder 3mg/kg/dia ou 60mg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 1 a 10mg, repetidas a cada quatro ou seis horas, se necessário.

Infusão intravenosa contínua: 0,0125 a 0,05mg/kg/hora (não exceder 3mg/kg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 3 a 9mg/hora (não exceder 3mg/kg/dia).

### **Diluição e Administração:**

Cada ampola apresenta 20mg. Dilui-se o conteúdo de uma ampola em 9mL de solução de cloreto de sódio 0,9% injetável para concentração de 2mg/mL.

Para adultos, a dose inicial recomendada é de 1 a 5mg 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 a seis horas.

Estudos demonstraram compatibilidade de cloridrato de hidralazina com solução de cloreto de sódio 0,9% na concentração de 200 a 400mg/L.

**“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, sintomas de angina.

Incomuns: edema, insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

### **Sistema nervoso central e periférico**

Muito comum: cefaleia.

Incomum: vertigens.

Muito raras: neurites (inflamação de um ou mais nervos) periféricas, polineurites (neurite que envolve um ou mais nervos), parestesia (sensação de dormência, comichão, ou formigamento) (os mesmos podem ser revertidos pela administração de piridoxina) e tremor.

### **Sistema músculo-esquelético**

Comuns: artralgia (dor numa articulação), mialgia (sensibilidade ou dor no músculo), edema articular, câibras.

### **Pele e anexos**

Incomum: *rash* (erupção cutânea).

### **Sistema urogenital**

Incomuns: proteinúria (proteína na urina), creatinina plasmática aumentada, hematúria (sangue na urina), algumas vezes associada à glomerulonefrite.

Muito raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária.

### **Trato gastrointestinal**

Comuns: distúrbios gastrintestinais, diarreia, náusea, vômitos.

Incomuns: icterícia, hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), função hepática anormal, algumas vezes associada à hepatite.

Muito rara: íleo paralítico.

### **Sangue**

Incomuns: anemia, leucopenia (diminuição dos leucócitos), neutropenia (número anormalmente pequeno de células neutrifílicas no sangue), trombocitopenia (diminuição anormal do número de plaquetas sanguíneas) com ou sem púrpura.

Muito raras: anemia hemolítica, leucocitose (aumento do número de leucócitos), linfadenopatia (doença dos linfonodos), pancitopenia (redução dos elementos celulares do sangue), esplenomegalia (crescimento do baço), 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 similar ao lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária, vasculite, eosinofilia (aumento incomum de eosinófilos no sangue), hepatite.

### **Trato respiratório**

Incomum: dispneia, dor pleural.

### **Outros**

Incomuns: febre, perda de peso, mal-estar, turgência vascular difusa.

Muito rara: exoftalmia (protuberância anormal do globo ocular).

**“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 DESTE MEDICAMENTO?**

Os sintomas frequentes na superdose são hipotensão, taquicardia e rubor cutâneo generalizado, isquemia miocárdica e arritmia cardíaca também podem ocorrer. Superdose severa 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**

MS 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\_00**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
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
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