

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **APRESOLINE®**

(chlorhydrate d'hydralazine USP)

Comprimés à 10 mg, 25 mg et 50 mg
20 mg/mL Injection, norme du fabricant

Agent antihypertensif

Sterimax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Control # 151309

Date de Révision:
le 8 février 2016

® - Marque déposée de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
Sterimax Inc. est le distributeur autorisé.

NOM DU MÉDICAMENT

Pr **APRESOLINE®**

(chlorhydrate d'hydralazine USP)

Comprimés à 10 mg, 25 mg et 50 mg
20 mg/mL Injection, norme du fabricant

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE

Agent antihypertensif

EFFETS

APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) exerce ses principaux effets sur le système cardio-vasculaire ; on n'a cependant pas élucidé avec exactitude quel mécanisme d'action entre en jeu dans ces effets. L'hydralazine abaisse apparemment la tension artérielle par relaxation directe du muscle vasculaire lisse, ce qui entraîne une vasodilatation périphérique. En modifiant le métabolisme du calcium dans la cellule, l'hydralazine interfère avec les mouvements de cet élément qui régissent le déclenchement ou le maintien de la contractilité dans le muscle vasculaire lisse.

L'effet vasodilatateur périphérique de l'hydralazine se traduit par une baisse de la tension artérielle (plus prononcée au niveau de la tension diastolique que de la tension systolique) ; une diminution de la résistance vasculaire périphérique ; et une augmentation de la fréquence cardiaque, du volume systolique et du débit cardiaque. Cet effet est beaucoup plus marqué au niveau des artérioles qu'au niveau du système veineux, et la baisse de la résistance vasculaire est plus prononcée au niveau des circulations coronarienne, cérébrale, splanchnique et rénale qu'au niveau de la circulation cutanée et musculaire.

L'hydralazine accroît habituellement l'activité de la rénine plasmatique, probablement par suite d'une augmentation de la sécrétion de rénine par les cellules de Goormaghtigh du glomérule rénal en réponse à la stimulation sympathique réflexe. Cette activité accrue de la rénine entraîne la production d'angiotensine II qui stimule à son tour la production d'aldostérone et, par conséquent, la réabsorption du sodium et une rétention hydrique.

On peut prévenir la rétention sodique induite par l'hydralazine, de même que la stimulation sympathique excessive au niveau du myocarde par l'administration conjointe d'un diurétique thiazidique et d'un bêta-bloquant. Les effets pharmacologiques des agents de blocage bêta-adrénergique et d'APRESOLINE se complètent mutuellement, les premiers réduisant l'accroissement de la fréquence et du débit cardiaques induits par l'hydralazine, tandis que celle-ci prévient l'accroissement réflexe de la résistance périphérique induit par les bêta-bloquants.

Pharmacocinétique :

APRESOLINE est absorbée rapidement et de façon à peu près complète après son administration orale. Sa présence sous forme libre dans le plasma est minime, étant donné qu'elle circule en majeure partie sous sa forme conjuguée, c'est-à-dire l'hydrazone d'acide pyruvique. Les pics de concentration sérique sont atteints en l'espace d'une à deux heures après l'ingestion de la dose.

Les taux plasmatiques d'hydralazine sont très variables d'un sujet à l'autre. Après son administration orale, l'hydralazine subit un effet de premier passage étendu et saturable (sa biodisponibilité étant de 26 à 55%), qui varie en importance avec le phénotype acétylateur individuel. En réponse à la même dose orale, les taux plasmatiques "apparents" d'hydralazine sont plus élevés chez les acétylateurs lents que chez les acétylateurs rapides, de sorte que les doses à administrer pour maintenir le contrôle tensionnel sont plus faibles dans ces cas.

Comme l'administration intraveineuse d'hydralazine n'est pas suivie d'effet de premier passage, le phénotype acétylateur du patient n'influence donc pas les taux plasmatiques du médicament.

L'hydralazine est largement distribuée dans les tissus. Son volume de distribution apparent est d'environ 50% du poids corporel. Son taux de fixation aux protéines

plasmatiques (principalement à l'albumine) est de 88 à 90%. L'hydralazine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Le profil de formation des métabolites est fonction du phénotype acétylateur du sujet et vraisemblablement aussi, de son phénotype hydroxylateur. Le principal métabolite, le NAc-HPZ (N-acétyl-hydrazine-phthalazinone), a été reconnu comme étant l'indicateur du phénotype du sujet du point de vue de l'acétylation du médicament.

La demi-vie plasmatique du médicament varie en général de 1,7 à 3,0 heures chez la plupart des sujets ; elle est cependant plus courte chez les acétylateurs rapides, sa durée moyenne étant de 45 minutes.

L'hydralazine et ses métabolites sont rapidement excrétés par le rein : 80% de la dose orale absorbée apparaît dans l'urine dans les 48 heures après son ingestion. La substance est excrétée en grande partie sous forme de métabolites acétylés et hydroxylés dont certains sont conjugués avec l'acide glucuronique ; 2 à 14% sont excrétés sous la forme d'hydralazine "apparente".

INDICATIONS

Voie orale d'APRESOLINE : hypertension essentielle. APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) s'emploie conjointement avec d'autres antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les diurétiques.

Voie parentérale d'APRESOLINE : cas d'hypertension grave où il n'est pas possible d'administrer le médicament par voie orale ou lorsque la baisse tensionnelle doit être obtenue de toute urgence (par exemple dans la toxémie de la grossesse).

CONTRE-INDICATIONS

- 1) Hypersensibilité à l'hydralazine ou à d'autres dérivés d'hydrazinophthalazine.
- 2) Lupus érythémateux disséminé idiopathique (LED) et maladies connexes.
- 3) Tachycardie grave et insuffisance cardiaque avec augmentation du débit cardiaque (par ex. dans la thyrotoxicose).
- 4) Insuffisance myocardique due à une obstruction mécanique (par ex. en présence de sténose aortique ou mitrale ou de péricardite constrictive).
- 5) Insuffisance ventriculaire droite isolée due à une hypertension pulmonaire (cœur pulmonaire).
- 6) Anévrisme disséquant aigu de l'aorte.
- 7) Maladie coronarienne.

MISE EN GARDE

- 1) Le traitement par l'hydralazine peut provoquer, chez quelques patients, l'apparition d'un tableau clinique rappelant le lupus érythémateux disséminé (LED), accompagné de glomérulonéphrite. Dans sa forme légère, ce syndrome est

analogue à la polyarthrite rhumatoïde et se manifeste par des arthralgies, parfois accompagnées de fièvre et d'une éruption cutanée. Dans son expression clinique complète, il est comparable au lupus érythémateux disséminé.

L'apparition de ce syndrome justifie un arrêt immédiat du traitement. La symptomatologie clinique régresse habituellement à la cessation du traitement, bien qu'on ait pu en déceler des séquelles après plusieurs années. Une corticothérapie à long terme peut s'avérer nécessaire.

La fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la posologie et à la durée d'administration. Elle est plus élevée chez les acétylateurs lents que chez les acétylateurs rapides. À la même posologie, les concentrations sériques du médicament sont plus élevées chez les acétylateurs lents que chez les acétylateurs rapides. Par conséquent, pour le traitement d'entretien, on devra s'en tenir à la posologie minimale efficace. Si une dose de 100 mg par jour ne permet pas d'obtenir l'effet clinique recherché, on devra alors déterminer le phénotype acétylateur du patient.

Le risque d'apparition du syndrome LED est plus élevé chez les acétylateurs lents, de même que chez la femme. Par conséquent, la posologie quotidienne chez ces patients devra demeurer inférieure à 100 mg et on devra aussi exercer chez eux

une surveillance étroite de manière à pouvoir déceler l'apparition éventuelle de la symptomatologie clinique évocatrice de ce syndrome.

Avant d'entreprendre un traitement prolongé par l'hydralazine, on procédera aux examens biologiques suivants : numération globulaire complète, examen des préparations de cellules de lupus érythémateux, titre des anticorps antinucléaires et analyse d'urine. Ces examens seront répétés ensuite à intervalles réguliers (p. ex. tous les 6 mois) durant le traitement prolongé, même si le patient est asymptomatique. Ils seront aussi indiqués en présence de symptômes tels que : arthralgies, fièvre, douleurs thoraciques, malaises persistants ou autres manifestations ou symptômes subjectifs d'origine inexplicée. L'administration du médicament devra être suspendue si les résultats s'avèrent anormaux. La présence d'anticorps antinucléaires dans le sang peut être décelée dans une proportion allant jusqu'à 50% des patients traités par l'hydralazine, même s'ils demeurent par ailleurs asymptomatiques. Lorsque le titre des anticorps est positif, le médecin devra user de circonspection et mettre en balance les implications des résultats du test et les bénéfices du traitement antihypertensif par l'hydralazine. Une microhématurie et/ou une protéinurie, surtout si elles sont accompagnées d'un titre positif d'anticorps antinucléaires, peuvent constituer des signes initiaux d'une glomérulonéphrite à complexe immun associée au syndrome analogue au LED.

2. Par ses effets chronotrope et inotrope, l'hydralazine accroît les besoins du myocarde en oxygène. Elle peut de ce fait provoquer des altérations des tracés ECG révélatrices d'une ischémie myocardique, et précipiter l'apparition d'angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients souffrant de maladie coronarienne. Des cas d'infarctus du myocarde ont été attribués au médicament.

On doit donc prescrire APRESOLINE avec précaution si l'on soupçonne l'existence d'une maladie coronarienne et l'administrer seulement en association avec un bêta-bloquant ou d'autres agents sympatholytiques appropriés. Le bêta-bloquant doit être administré quelques jours avant d'entreprendre le traitement par APRESOLINE.

Ne pas administrer aux patients ayant survécu à un infarctus du myocarde avant d'avoir obtenu une stabilisation complète de l'état du malade après l'accident cardiaque.

"L'hyperdynamie" circulatoire causée par APRESOLINE est susceptible d'aggraver certaines insuffisances cardio-vasculaires (par ex. en présence d'une maladie mitrale, le médicament peut provoquer une élévation de la pression dans l'artère pulmonaire).

3. **Utilisation au cours de la grossesse**

Les expériences chez l'animal ont indiqué qu'à des doses élevées, l'hydralazine a des effets tératogènes chez la souris et peut-être également chez le lapin ; ces effets n'ont toutefois pas été décelés chez le rat (voir TOXICOLOGIE). Les effets tératogènes observés comprenaient des fissures palatines, ainsi que des malformations des os de la face et du crâne. On n'a pas effectué d'études pertinentes et bien contrôlées chez la femme enceinte. Bien que l'expérience clinique n'ait pas fourni de preuve positive d'effets défavorables chez le fœtus humain, l'hydralazine ne sera utilisée durant la grossesse que si les avantages thérapeutiques excomptés justifient nettement les risques potentiels pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS

APRESOLINE peut provoquer une hypotension orthostatique, bien que cet effet soit moins courant qu'avec les agents de blocage ganglionnaire. On recommande de la prudence en présence d'angiopathie cérébrale, étant donné que chez ces patients, tout abaissement brusque de la pression artérielle est à éviter.

Une baisse tensionnelle accentuée peut avoir des répercussions défavorables sur les réactions du patient (par ex. pour la conduite d'une voiture ou la manoeuvre de machines).

On a constaté qu'APRESOLINE accroît l'irrigation sanguine rénale et qu'elle maintient d'autre part le taux de filtration glomérulaire chez les hypertendus dont la fonction rénale est normale. Dans certains cas où les valeurs de contrôle de la fonction rénale étaient inférieures à la normale avant le traitement, on a noté une amélioration fonctionnelle après l'administration d'APRESOLINE. Néanmoins, comme c'est le cas avec tout agent antihypertensif, APRESOLINE doit être utilisée avec circonspection en présence d'atteinte rénale grave.

On a observé une élévation des taux sériques d'hydralazine en présence de dysfonctionnement rénal, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ; par conséquent, la dose ou l'espacement des prises seront fixés en fonction de la réponse clinique de manière à éviter l'accumulation de la substance active "apparente".

On a observé une élévation des taux sériques d'hydralazine en présence de dysfonctionnement hépatique par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale ; par conséquent, la dose ou l'espacement des prises seront fixés en fonction de la réponse clinique de manière à éviter l'accumulation de la substance active "apparente".

Des cas de névrite périphérique, se traduisant par des paresthésies avec engourdissement et picotements des extrémités, ont été observés. Les observations publiées indiquent que le médicament a un effet antipyridoxinique et qu'il y a lieu d'ajouter de la pyridoxine au traitement si ces symptômes se manifestent.

Des dyscrasies sanguines, se traduisant par une diminution du taux d'hémoglobine et de globules rouges, de même que par une leucopénie, une agranulocytose et du purpura ont été signalées. Il est également conseillé de faire des vérifications périodiques de la formule sanguine en cours de traitement. Si de telles anomalies se manifestent, le traitement devra être interrompu.

Effets tumorigènes et mutagènes

Les études sur la toxicité chronique du chlorhydrate d'hydralazine ont révélé une augmentation de la fréquence de certaines tumeurs chez des rongeurs vieillissants. Un potentiel mutagène a aussi été observé dans certains des tests de mutagenèse (voir TOXICOLOGIE). On n'a toutefois pas établi avec certitude dans quelle mesure ces observations pourraient indiquer un risque chez l'homme. Bien que les observations cliniques à long terme ne laissent pas supposer que le cancer humain soit lié à l'emploi de l'hydralazine, les études épidémiologiques effectuées jusqu'à présent n'ont pas été suffisantes pour permettre de conclure dans un sens ou dans l'autre (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement

L'hydralazine passe dans le lait maternel. D'autres traitements en remplacement de l'hydralazine devront être envisagés chez la femme qui allaite.

Utilisation chez le sujet âgé

Les sujets âgés peuvent accuser une plus grande sensibilité aux effets hypotenseurs de l'hydralazine. En outre, le risque d'hypothermie induit par le médicament peut être accru chez cette catégorie de patients.

Utilisation en pédiatrie

En dépit d'une certaine expérience acquise avec le chlorhydrate d'hydralazine chez l'enfant, on n'a cependant pas mené d'essais cliniques contrôlés pour déterminer sa sécurité thérapeutique ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses

L'administration conjointe avec d'autres vasodilatateurs, de même qu'avec les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'ECA, les diurétiques, les antihypertenseurs, les antidépresseurs tricycliques et les tranquillisants majeurs peut potentialiser les effets hypotenseurs d'APRESOLINE. Il en est de même pour la consommation d'alcool.

L'administration d'APRESOLINE précédant ou suivant de peu la prise de diazoxide peut entraîner une hypotension prononcée. Lors de l'administration d'antihypertenseurs puissants, tels que le diazoxide, conjointement avec APRESOLINE, on devra exercer une

surveillance continue des patients pendant plusieurs heures de manière à pouvoir déceler toute chute tensionnelle excessive.

L'emploi d'APRESOLINE en association avec les bêta-bloquants qui sont soumis à un important effet de premier passage hépatique (comme par exemple le propranolol) peut accroître la biodisponibilité de ces agents. Il pourrait donc s'avérer nécessaire de diminuer leur posologie lorsqu'ils sont associés à APRESOLINE.

Les inhibiteurs de la MAO doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par l'hydralazine.

L'hydralazine peut diminuer la réponse vasopressive à l'épinéphrine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents consistent en : tachycardie, palpitations, symptômes angineux, rougeurs congestives, céphalées et troubles gastro-intestinaux. Ils sont pour la plupart observés au début du traitement, notamment lors de l'augmentation rapide des doses. Ces réactions disparaissent toutefois en général avec la poursuite du traitement ou après la diminution de la posologie.

Les réactions les plus graves sont les neuropathies, les dyscrasies sanguines et un état rhumatoïde aigu aboutissant à un syndrome analogue au lupus érythémateux disséminé (voir MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Appareil cardiovasculaire

Tachycardie, palpitations, rougeurs congestives, hypotension, symptômes angineux, oedème, insuffisance cardiaque, réponse vasopressive paradoxale.

Système nerveux central et périphérique

Céphalées, étourdissements, névrite périphérique se manifestant par des paresthésies, de l'engourdissement et des picotements, polynévrite, tremblements, agitation, anorexie, anxiété, dépression, hallucinations, désorientation, troubles du sommeil.

Système musculo-squelettique

Arthralgies, gonflements des articulations, myalgies, crampes musculaires.

Peau et phanères

Éruption cutané

Appareil génito-urinaire

Protéinurie, augmentation de la créatinine plasmatique, hématurie parfois associée à une glomérulonéphrite, insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire, dysurie.

Tractus gastro-intestinal

Troubles gastro-intestinaux, diarrhée, constipation, nausées, vomissements, jaunisse, hépatomégalie, dysfonctionnement hépatique parfois associé à une hépatite, iléus paralytique.

Sang

Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie accompagnée ou non de purpura, anémie hémolytique, leucocytose, lymphadénopathie, pancytopénie, splénomégalie, agranulocytose, formation d'anticorps antinucléaires.

Organes sensoriels

Hypersécrétion lacrymale, conjonctivite, congestion nasale, vue brouillée.

Réactions d'hypersensibilité

Syndrome analogue au lupus érythémateux disséminé (voir MISE EN GARDE), frissons, éosinophilie, réactions d'hypersensibilité telles que prurit, urticaire, vasculite, hépatite.

Voies respiratoires

Dyspnée, douleurs pleurales.

Divers

Pyrexie, perte pondérale, malaises, exophtalmie, baisse de la libido, pancréatite.

Des cas d'hyperuricémie, d'hyperglycémie et d'hypokaliémie ont été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : Hypotension, tachycardie, céphalées, rougeur cutanée généralisée, transpiration, nausées et étourdissements. Une ischémie myocardique avec manifestations d'angor, d'arythmies cardiaques peut se produire. Ces manifestations peuvent être suivies d'un état de choc profond.

La symptomatologie du surdosage peut aussi comprendre : troubles de la conscience, vomissements, tremblements, convulsions, oligurie et hypothermie.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Évacuer le contenu de l'estomac par des manoeuvres émétiques ou le lavage gastrique, en prenant les précautions voulues pour éviter l'aspiration intra-trachéale et protéger les voies aériennes. Si l'état général du malade le permet, administrer une mixture de charbon activé et peut-être aussi un purgatif osmotique. Si on envisage le recours à ces méthodes, on ne le fera qu'après stabilisation de l'état cardio-vasculaire du malade étant donné qu'elles peuvent précipiter les arythmies ou intensifier l'état de choc.

Le soutien de l'appareil cardio-vasculaire est essentiel. On traitera l'état de choc en rétablissant le volume sanguin, mais en évitant d'utiliser les vasopresseurs. En situation d'urgence, l'administration de dopamine pour relever la tension diastolique à 90 mmHg peut être envisagée. Si l'emploi d'un vasopresseur s'avérait nécessaire, on utilisera si possible un agent qui soit le moins susceptible de précipiter une arythmie ou d'aggraver une arythmie existante. Surveiller l'ECG en cours d'administration. Il pourra être nécessaire de digitaliser le patient. La fonction rénale devra être surveillée de près et assistée au besoin.

On n'a pas rapporté d'expériences sur l'utilisation de la dialyse extracorporelle ou péritonéale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) doit toujours être individualisée et ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Voie orale

Au début, un comprimé à 10 mg, 4 fois par jour pendant 2 à 4 jours ; la posologie sera ensuite portée à 25 mg, 4 fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine de traitement. À partir de la deuxième semaine, porter la dose à 50 mg, 4 fois par jour.

Pour le traitement d'entretien, la posologie sera ajustée à la dose minimale efficace. La fréquence des réactions de toxicité, notamment le syndrome lupoïde, est plus élevée chez les patients traités avec de fortes doses d'hydralazine.

La posologie d'entretien efficace varie en général entre 50 et 200 mg par jour. On ne devra toutefois pas porter la dose quotidienne à plus de 100 mg avant d'avoir déterminé au préalable le phénotype acétylateur du patient.

Après la période de titrage, le traitement d'entretien pourra être poursuivi à raison de deux prises quotidiennes chez certains patients.

On n'a pas déterminé avec certitude l'influence de la prise d'aliments sur la biodisponibilité de l'hydralazine, les résultats des études étant demeurés contradictoires.

Remarque

Les patients gériatriques peuvent manifester plus de sensibilité aux effets de la posologie adulte habituelle. La réponse de ces malades au médicament devra donc être surveillée et la posologie ajustée au minimum efficace.

En présence d'un dysfonctionnement rénal, la dose ou l'espacement des prises seront fixés en fonction de la réponse clinique de manière à éviter l'accumulation de la substance active "apparente".

En présence d'un dysfonctionnement hépatique, la dose ou l'espacement des prises seront fixés en fonction de la réponse clinique de manière à éviter l'accumulation de la substance active "apparente".

Voie parentérale

La solution injectable doit être utilisée immédiatement après l'ouverture de la fiole. On ne doit pas l'ajouter aux solutions pour perfusion.

Hospitaliser le patient. Le traitement à l'aide d'APRESOLINE par voie parentérale nécessite des précautions et le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Faire des vérifications fréquentes de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (toutes les 5 minutes). La baisse tensionnelle peut être amorcée dans les quelques minutes qui suivent l'injection, la baisse maximale moyenne se produisant en l'espace de 10 à 80 minutes. Une baisse de la tension diastolique à un niveau de 90 à 100 mmHg peut être considérée comme une réponse satisfaisante.

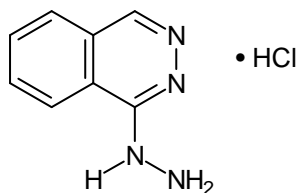
La dose d'attaque est de 5 à 10 mg, administrée en injection intraveineuse lente pour éviter un abaissement brusque de la tension artérielle moyenne, ce qui pourrait entraîner une baisse critique de l'irrigation cérébrale ou utéro-placentaire. Dans les crises hypertensives autres que la prééclampsie/éclampsie, on a employé des doses d'attaque allant jusqu'à 40 mg. Au besoin, répéter l'injection au bout de 20 à 30 minutes.

En présence d'atteinte rénale grave, on devra peut-être réduire la posologie. Chez les patients où il existe une élévation de la pression intracrânienne avant le traitement, la baisse tensionnelle due au traitement peut causer une ischémie cérébrale plus prononcée.

On peut en général poursuivre le traitement à l'aide d'APRESOLINE par voie orale dans les 24 à 48 heures.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse Chlorhydrate d'hydralazine USP



Formule moléculaire : $C_8H_8N_4.HCl$

Poids moléculaire : 196,64

Nom chimique : Monochlorhydrate d'hydrazino-1 phtalazine

Description : Poudre cristalline blanche, inodore, dont le point de fusion est de 270 à 280° C. La substance est soluble dans l'eau dans une proportion de 1 g pour 25 ml d'eau et dans l'alcool à raison de

1 g pour 500 ml d'alcool. Elle est très peu soluble dans l'éther.

Le pH d'une solution à 2% se situe entre 3,5 et 4,2.

Composition

Les comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 10 mg renferment également : amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, édétate disodique, mannitol, stéarate de magnésium, talc, tartrazine.

Les comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 25 mg renferment également : acacia, amidon de maïs, bleu brillant FCF (sel sodique), cire de Carnauba, dioxyde de titane, gélatine, hydroxy-propyl-méthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, sucrose, talc.

Les comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 50 mg renferment également : acacia, amidon de maïs, cire de Carnauba, dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, hydroxy-propyl-méthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, sucrose, talc.

APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine pour injection, standard du fabricant), solution de 20 mg/mL : Chaque mL de solution stérile contient 20 mg de l'ingrédient médicamenteux chlorhydrate d'hydralazine, USP et les ingrédients non médicinaux suivants :

propylèneglycol, eau pour injection, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

Stabilité et recommandations pour la conservation

Les comprimés craignent la chaleur (conserver à une température inférieure à 30° C) et l'humidité.

Garder les fioles à l'abri de la chaleur (conserver entre 15 et 30 °C) et de la lumière.

Injection directe

Administrer la solution reconstituée en injection intraveineuse lente. Pour faciliter l'administration, la solution peut être rediluée dans un soluté physiologique salin.

PRÉSENTATIONS

^{Pr}Comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 10 mg :

Jaunes, non enrobés, biconvexes, sécables, portant la marque gravée "FA" d'un côté et APRESOLINE de l'autre.

Flacons de 100 comprimés.

^{Pr}Comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 25 mg :

Bleus, enrobés.

Flacons de 100 comprimés.

^{Pr}Comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 50 mg :

Roses, enrobés.

Flacons de 100 comprimés.

^{Pr}APRESOLINE® (chlorhydrate d'hydralazine pour injection, standard du fabricant),

solution de 20 mg/mL, 1 mL :

Fioles de 1 mL en verre transparent contenant une solution stérile claire à jaune pâle.

Les comprimés sont disponibles en bouteilles de 100.

Les fioles sont disponibles en boîtes de 10 fioles.

PHARMACOLOGIE

APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) agit directement sur les artéριοles périphériques en relaxant le tonus musculaire lisse dans la paroi vasculaire : il en résulte une diminution de la résistance artériolaire et une baisse tensionnelle, souvent plus prononcée pour la pression diastolique que pour la pression systolique.

L'hydralazine n'exerce pas d'action directe sur le coeur. En abaissant la tension artérielle, le médicament déclenche l'activité des baro-récepteurs : l'activité réflexe cardio-vasculaire ainsi stimulée entraîne un accroissement de la stimulation sympathique. Par ailleurs, comme APRESOLINE n'accroît pas la capacitance veineuse et ne diminue pas la fonction cardiaque, la stimulation sympathique résultant de son action accélère le rythme cardiaque et la vitesse de contraction ventriculaire gauche ; elle augmente également le volume systolique et le débit cardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Rats : La toxicité aiguë de l'hydralazine, telle qu'elle a été déterminée par des doses intraveineuses chez des rates blanches, est comparativement faible : la DL₅₀ a été établie à 34 mg/kg.

Chiens : Les animaux traités ont toléré des doses uniques de 20 mg/kg par voie intraveineuse et de 200 mg/kg par voie orale. Les réactions observées ont consisté en tachycardie, dépression et vomissements. Les vomissements ont été induits à des doses de 8 et 16 mg/kg ; des signes de stimulation du système nerveux central ont été observés à des doses de 32 et 64 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Chiens : L'hydralazine a été bien tolérée à des doses orales de 30 mg/kg administrées 5 jours par semaine pendant 3 mois.

Toxicité à long terme

Souris : Des doses de 7,4 mg/jour et de 5,4 mg/jour administrées per os respectivement à des souris mâles et femelles pendant toute la durée de leur vie ont augmenté la fréquence des tumeurs du poumon (appartenant à la classification adénomes et adénocarcinomes).

Chiens : On a traité des animaux à des doses orales d'hydralazine de 1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg par jour durant 6 mois. À la posologie maximale, on a décelé la présence de corpuscules de Heinz dans les globules rouges. Les autres anomalies observées ont consisté en : élévation et dépression réversibles du segment ST ; tachycardie reliée à la dose ; conjonctivite reliée à la dose et chez un des animaux, conjonctivite

sèche avec formation de pannus cornéen ; chez un animal du groupe posologique intermédiaire, l'examen histologique a révélé une aire circonscrite de fibrose sous-endocardique.

Effets tératogènes

Souris : On a utilisé chez cette espèce des doses de 20, 60, 120 et 150 mg/kg. Aux doses les plus élevées, des signes de somnolence, de dyspnée, de même que des morts, indiquèrent que la posologie maximale tolérée était dépassée. Il y eut une fréquence accrue, reliée à la dose, de malformations consistant en fissures palatines, agnaties et hypognaties.

Rats : Les doses utilisées furent respectivement de 20, 60 et 180 mg/kg. La posologie maximale tolérée fut de nouveau dépassée, sans que l'on observe d'effets tératogènes. Il y eut toutefois des retards d'ossification se caractérisant par des calcanéums, des sternèbres et des noyaux phalangiens non ossifiés.

Lapins : On a utilisé chez cette espèce des doses de 10, 30 et 60 mg/kg. À la posologie la plus élevée, des signes de somnolence, de même que la mort d'un animal apparemment attribuable au traitement indiquèrent que la dose, à ce niveau, était le maximum toléré par les animaux. Dans le groupe traité à 60 mg/kg, on décela une aplasie mandibulaire (agnatie inférieure) chez un foetus sur 84. Cette malformation est

considérée comme étant spontanée, mais on ne peut éliminer complètement un effet attribuable au médicament dans cette expérience.

Effets carcinogènes

Souris : Dans une étude chez des souris albinos suisses, ces animaux reçurent continuellement pendant toute la durée de leur vie, du chlorhydrate d'hydralazine dans leur eau à une posologie de 250 mg/kg environ. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence de tumeurs du poumon (adénomes et adénocarcinomes) fut observée chez les animaux mâles et femelles.

Rats : Dans une étude d'une durée de 2 ans chez des rats albinos Sprague Dawley, ces animaux reçurent par gavage du chlorhydrate d'hydralazine à des doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour. L'examen microscopique du foie révéla une augmentation légère, mais statistiquement significative, de nodules néoplasiques bénins chez les mâles et les femelles traités à fortes doses, ainsi que chez les femelles traitées aux doses intermédiaires. Il y eut également une augmentation significative des tumeurs bénignes des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) chez les mâles traités aux fortes doses. Ces tumeurs sont fréquentes chez les rats âgés et l'augmentation de leur fréquence ne fut observée qu'après 18 mois de traitement.

Effets mutagènes

L'hydralazine s'est révélée mutagène dans des systèmes bactériens (mutation génétique et réparation de l'ADN), ainsi que dans l'une de deux études in vitro chez le rat et une étude in vitro chez le lapin où l'on a examiné la réparation de l'ADN dans les hépatocytes de ces animaux. Dans l'étude chez le lapin, l'effet mutagène a été évident dans les cellules des animaux acétylateurs lents, mais non chez ceux qui étaient acétylateurs rapides. Dans d'autres études in vivo et in vitro, on a examiné le pouvoir mutagène de l'hydralazine dans des cellules de souris : lymphomes, cellules germinales et fibroblastes, de même que dans les cellules de la moelle épinière de hamsters chinois et dans les fibroblastes de lignées cellulaires humaines. Ces études n'ont pas démontré de potentiel mutagène pour l'hydralazine.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Ablad B. A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20(Suppl 1):1-53.
2. Brunner H, Hedwall PR, Meier M. Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br J Pharmacol* 1967; 30:123-133.
3. Cooper I. Maintenance treatment of moderate hypertension with BID hydralazine. *Curr Ther Res* 1976; 20(4) Section 2; 579-588.
4. Finnerty FA Jr. Relationship of extracellular fluid volume to the development of drug resistance in the hypertensive patient. *Am Heart J* 1971; 81:563-565.
5. Freis ED, Rose JC, Higgins TF, Finnerty FA, Kelley RT, et Partenope EA. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man I.V. 1-hydrazinophthalazine. *Circulation* 1953; 8:199-204.
6. Freis ED. Hydralazine in hypertension. *Am Heart J* 1964; 67:133-134.

7. Greenblatt DJ, et Koch-Weser J. Clinical pharmacokinetics. N Engl J Med 1975; 293:702-705, 964-70.
8. Lansbury J, et Rogers FB. The hydralazine syndrome. Bull Rheum Dis 1955; 5:85-86.
9. Lesser JM, Israili ZH, Davis DC, et Dayton PG. Metabolism and disposition of hydralazine-¹⁴C in man and dog. Drug Metab Dispos 1974; 2:351-360.
10. Moore-Jones D, et Perry HM Jr. Radiographic localization of hydralazine-1-¹⁴C in arterial walls. Proc Soc Exp Biol Med 1966; 122:576-579.
11. O'Malley K, Segal JL, Israili ZH, Boles M, McNay JL, et Dayton PG. Duration of hydralazine action in hypertension. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:581-586.
12. Perry HM Jr, Tan EM, Carmody S, et Sakamoto A. Relationship of acetyl transferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. J Lab Clin Med 1970; 76:114-125.
13. Perry HM Jr. Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Am J Med 1973; 54:58-72.

14. Pettinger WA, et Keeton K. Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilatory drug hypotension. *J Clin Invest* 1975; 55:236-243.
15. Raskin NH, et Fishman RA. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med* 1965; 273:1182-1185.
16. Reidenberg MM, Drayer D, Demarco AL, et Bello CT. Hydralazine elimination in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14:970-977.
17. Rowe GG, Huston JH, Maxwell GM, Crosley AP Jr et Crumpton CW. Hemodynamic effects of 1-hydrazinophthalazine in patients with arterial hypertension. *J Clin Invest* 1955; 34:115-120.
18. Segal JL. Hypertensive emergencies. Practical Approach to treatment. *Postgrad Med* 1908; 68(2):107-125.
19. Stunkard A, Wertheimer L, et Redisch W. Studies on hydralazine: evidence for a peripheral site of action. *J Clin Invest* 1954; 33:1047-1053.
20. Talseth T. Studies on hydralazine. II. Elimination rate and steady-state concentration in patients with impaired renal function. *Eu J Clin Pharmacol* 1976; 10:311-317.

21. Ueda H, Yagi S, et Kaneko Y. Hydralazine and plasma renin activity. Arch Intern Med 1968; 122:387-391.
22. Walker HA, Wilson S, Atkins EC, Garrett HE, et Richardson AP. Effect of 1-hydrazinophthalazine (C-5968) and related compounds on cardiovascular system of dogs. J Pharmacol Exp Ther 1951; 101:368-378.
23. Wilkinson EL, Backman H, et Hecht HH. Cardiovascular and renal adjustments to a hypotensive agent (1-hydrazinophthalazine: CIBA Ba-5968, Apresoline). J Clin Invest 1952; 31:872-879.
24. Zacest R, Koch-Weser J. Relation of hydralazine plasma concentration to dosage and hypotensive action. Clin Pharmacol Ther 1972; 13:420-425.