PRESCRIBING INFORMATION

PrApresoline®

(hydralazine hydrochloride USP)

Antihypertensive Agent

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Although the precise mechanism of action of APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) is not fully understood, the major effects are on the cardiovascular system. Hydralazine apparently lowers blood pressure by exerting a peripheral vasodilating effect through a direct relaxation of vascular smooth muscle. Hydralazine, by altering cellular calcium metabolism, interferes with the calcium movements within the vascular smooth muscle that are responsible for initiating or maintaining the contractile state.

The peripheral vasodilating effect of hydralazine results in decreased arterial blood pressure (diastolic more than systolic); decreased peripheral vascular resistance; and an increased heart rate, stroke volume, and cardiac output. The vasodilating effect is much greater on arterioles than on veins and vascular resistance decreases more in the coronary, cerebral, splanchnic and renal circulations than in skin and muscle.

Hydralazine usually increases renin activity in plasma, presumably as a result of increased secretion of renin by the renal juxtaglomerular cells in response to reflex sympathetic discharge. This increase in renin activity leads to the production of angiotensin II, which then causes stimulation of aldosterone and consequent sodium reabsorption and fluid retention.

Sodium retention and excessive sympathetic stimulation of the heart caused by hydralazine may be precluded by co-administration of a thiazide diuretic and a beta-blocker. Beta-adrenergic blocking drugs and APRESOLINE are complementary in their pharmacologic effects, a beta-adrenergic blocking agent minimizes hydralazine-induced increases in cardiac rate and output, and hydralazine prevents the reflex increase in peripheral resistance induced by beta-blockers.

Pharmacokinetics

Hydralazine is rapidly and fairly completely absorbed after oral administration. In the plasma only small amounts of the free drug can be traced, the bulk circulating in conjugated form, i.e. pyruvic acid hydrazone. Peak serum concentrations are reached within one to two hours after a dose.

Plasma levels of hydralazine vary widely among individuals. Orally administered hydralazine undergoes extensive, saturable first-pass metabolism (systemic availability: 6 - 55%), this first-pass effect being dependent on the individual's acetylator status. In response to the same oral dose, slow-acetylators show higher "apparent" plasma hydralazine levels than rapid acetylators and ranges require lower doses to maintain control of blood pressure.

After intravenous administration of hydralazine no first-pass effect occurs; acetylator status therefore has no influence on the plasma levels.

Hydralazine is widely distributed in the body. The apparent volume of distribution of hydralazine is approximately 50% body weight. Binding to plasma proteins (chiefly albumin) is 88 - 90%.

Hydralazine crosses the placental barrier and is excreted in the breast milk.

The pattern of the metabolites depends on the subject's acetylator and presumably hydroxylator status. The main metabolite, NAc-HPZ (N-acetyl-hydrazine-phthalazinone), was found to be the relevant indicator for the drug-related phenotype.

The plasma half-life generally ranges between 1.7 and 3.0 hours in most subjects, but in rapid acetylators it is shorter, averaging 45 minutes.

Hydralazine and its metabolites are rapidly excreted by the kidney and 80% of the oral dose appears in the urine within 48 hours. The bulk of the hydralazine excreted is in the form of acetylated and hydroxylated metabolites, some of which are conjugated with glucuronic acid; 2 - 14% is excreted as "apparent" hydralazine.

INDICATIONS

APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) Oral: Essential hypertension.

APRESOLINE is used in conjunction with other antihypertensives such as beta-blockers and diuretics.

APRESOLINE Parenteral: Severe hypertension when the drug cannot be given orally or when there is an urgent need to lower blood pressure (e.g. toxemia of pregnancy).

CONTRAINDICATIONS

1) Hypersensitivity to hydralazine or other hydrazino-phthalazine derivatives
2) Idiopathic systemic lupus erythematosus (SLE) and related diseases.
3) Severe tachycardia and heart failure with a high cardiac output (e.g., in thyrotoxicosis).
4) Myocardial insufficiency due to mechanical obstruction (e.g., in the presence of aortic or mitral stenosis or constrictive pericarditis).
5) Isolated right-ventricular heart failure due to pulmonary hypertension (cor pulmonale).
6) Acute dissecting aneurysm of the aorta.
7) Coronary artery disease.

WARNINGS

1) APRESOLINE (hydralazine hydrochloride) may provoke in a few patients a clinical picture simulating systemic lupus erythematosus (SLE) including glomerulonephritis. In its mild form this syndrome is reminiscent of rheumatoid arthritis (arthralgia, sometimes associated with fever and skin rash). When fully developed a syndrome resembling disseminated lupus erythematosus occurs.

   Should this SLE-like syndrome develop, treatment should be discontinued immediately. Symptoms and signs usually regress when the drug is discontinued but residua have been detected many years later. Long-term treatment with adrenocorticosteroids may be necessary.

   The frequency of these untoward effects increases with dosage and duration of exposure to the drug and is higher in slow than in fast acetylators. When treated with the same dosage, slow acetylators have higher serum concentrations than fast acetylators. The lowest effective dosage should therefore be used for maintenance therapy. If 100 mg daily fails to elicit an adequate clinical effect, the patient's acetylator status should be evaluated.

   Slow acetylators and women run a greater risk of developing this SLE-like syndrome. In such cases dosage should be kept below 100 mg daily and the patients carefully monitored for clinical signs and symptoms suggestive of this syndrome.

   Complete blood counts, examination of lupus erythematosus cell preparations, antinuclear antibody titer determinations and urine analysis are indicated before and periodically (e.g. every 6 months) during prolonged therapy with hydralazine even though the patient is asymptomatic. These tests are also indicated if the patient develops arthralgia, fever, chest pain, continued malaise or other unexplained signs or symptoms. If the results of these tests are abnormal, treatment should be discontinued.

   Antinuclear antibody may be found in the blood of as many as 50 percent of patients receiving hydralazine who remain asymptomatic. A positive antinuclear antibody titer requires that the physician carefully weigh the implications of the test results against the benefits to be derived from antihypertensive therapy with hydralazine.

   Microhematuria and/or proteinuria, in particular together with positive titres of antinuclear antibodies, may be initial signs of immune-complex glomerulonephritis associated with the SLE-like syndrome.

2) The chronotropic and inotropic effects of hydralazine increase myocardial oxygen requirements. It can cause electrocardiographic changes of myocardial ischemia, and in patients with coronary artery disease may precipitate angina pectoris or congestive heart failure. Hydralazine has been implicated in the production of myocardial infarction.

   APRESOLINE must therefore be used with caution in patients with suspected coronary artery disease. It should be given only in combination with a beta-blocker or other suitable sympatholytic agents. The beta-blocker medication should be commenced a few days before the start of treatment with APRESOLINE.

   Patients who have survived a myocardial infarction should not receive APRESOLINE until post-infarction stabilization has been achieved.

   The "hyperdynamic" circulation caused by APRESOLINE may accentuate specific cardiovascular inadequacies (e.g. APRESOLINE may increase pulmonary artery pressure in patients with mitral valvular disease).

3) *Usage in Pregnancy*
   Animal studies indicate that high doses of hydralazine are teratogenic in mice, possibly in rabbits, but not in rats. Teratogenic effects observed were cleft palate and malformation of facial and cranial bones. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Although clinical experience does not include any positive evidence of adverse effects on the human fetus, hydralazine should be used during pregnancy only if the benefit clearly justifies the potential risk to the fetus.

PRECAUTIONS

Postural hypotension may result from APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP), but is less common than with ganglionic blocking agents. The drug should be used with caution in patients with cerebral vascular disease since abrupt decreases in blood pressure should be avoided in these patients.

A pronounced lowering of the blood pressure may adversely affect the patient's reactions (e.g. as in driving or operating machinery).

In hypertensive patients with normal kidneys who are treated with APRESOLINE, there is evidence of increased renal blood flow and a maintenance of glomerular filtration rate. In some instances improved renal function has been noted where control values were below normal prior to APRESOLINE administration. However, as with any antihypertensive agent, APRESOLINE should be used with caution in patients with advanced renal damage.

In patients with renal impairment, serum levels of hydralazine increased as compared to those in patients with normal renal function, therefore the dose or the dosing interval has to be adapted according to the clinical response, in order to avoid accumulation of the "apparent" active substance.

In patients with hepatic dysfunction, serum levels of hydralazine increased as compared to those in patients with normal hepatic function, therefore the dose or the dosing interval has to be adapted according to the clinical response, in order to avoid accumulation of the "apparent" active substance.

Peripheral neuritis, evidenced by paresthesias, numbness and tingling in the extremities has been observed. Published evidence suggests an antipyridoxine effect and the addition of pyridoxine to the regimen if symptoms develop.

Blood dyscrasias consisting of reduction in hemoglobin and red cell count, leukopenia, agranulocytosis and purpura have been reported. Periodic blood counts are advised during therapy. If such abnormalities develop, therapy should be discontinued.

Tumorigenicity and Mutagenicity
Hydralazine hydrochloride in chronic toxicity studies has been shown to increase the incidence of some tumours in aging rodents. A mutagenic potential was observed in some but not all mutagenicity tests. The extent to which these findings indicate a risk to man is uncertain. While long-term clinical observations have not suggested that human cancer is associated with hydralazine use, epidemiologic studies have so far been insufficient to arrive at any conclusion.

Lactation
Hydralazine passes into breast milk. Alternatives to hydralazine should be considered in nursing mothers.

Use in the Elderly
The elderly may be more sensitive to the hypotensive effects. In addition the risk of hydralazine-induced hypothermia may be increased in elderly patients.

Use in Children
Although there is some experience with the use of hydralazine hydrochloride in children, controlled clinical trials to establish safety and effectiveness in this age group have not been conducted.

Drug Interactions
Concomitant treatment with other vasodilators, calcium antagonists, ACE inhibitors, diuretics, antihypertensives, tricyclic antidepressants and major tranquilizers, as well as the consumption of alcohol, may potentiate the hypotensive effect of APRESOLINE.

Administration of APRESOLINE shortly before or after diazoxide may lead to marked hypotension. When potent antihypertensive drugs, such as diazoxide, are used in combination with APRESOLINE, patients should be continuously observed for several hours for any excessive fall in blood pressure.

Concurrent administration of APRESOLINE with beta-blockers subject to a strong first-pass effect (e.g. propranolol) may increase their bioavailability. Downward dosage adjustment of these drugs may be required when they are given concomitantly.

MAO inhibitors should be used with caution in patients receiving hydralazine.

Hydralazine may reduce the pressor responses to epinephrine.

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions are tachycardia, palpitation, anginal symptoms, flushing, headache, and gastrointestinal disturbances. These are more frequent at the start of treatment, especially if the dosage is raised rapidly. However, such reactions generally subside in the further course of treatment or following a reduction of dosage.

The most severe reactions are neuropathy, blood dyscrasias, and an acute rheumatoid state resulting in a syndrome resembling disseminated lupus erythematosus (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Cardiovascular System
Tachycardia, palpitation, flushing, hypotension, anginal symptoms, edema, heart failure, paradoxical pressor responses.

Central and Peripheral Nervous System
Headache, dizziness, peripheral neuritis evidenced by paresthesia numbness and tingling, polyneuritis, tremor, agitation, anorexia, anxiety, depression, hallucinations, disorientation, sleep disturbances.

Musculo-Skeletal System
Arthralgia, joint swelling, myalgia, muscle cramps.

Skin and Appendages
Rash.

Urogenital System
Proteinuria, increased plasma creatinine, hematuria sometimes in association with glomerulonephritis, acute renal failure, urinary retention, difficulty in micturition.

Gastrointestinal Tract
Gastrointestinal disturbances, diarrhea, constipation, nausea, vomiting, jaundice, liver enlargement, abnormal liver function sometimes in association with hepatitis, paralytic ileus.

Blood
Anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia with or without purpura, hemolytic anemia, leucocytosis, lymphadenopathy, pancytopenia, splenomegaly, agranulocytosis, antinuclear antibodies.

Sense Organs
Increased lacrimation, conjunctivitis, nasal congestion, blurred vision.

Hypersensitivity Reactions
SLE-like syndrome (see **WARNINGS**), chills, eosinophilia, hypersensitivity reactions such as pruritus, urticaria, vasculitis, hepatitis.

Respiratory Tract
Dyspnea, pleural pain.

Miscellaneous
Fever, weight decrease, malaise, exophthalmos, decreased libido, pancreatitis.

Hyperuricemia, hyperglycemia and hypokalemia have been reported.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Symptoms
Hypotension, tachycardia, headache, generalized skin flushing, sweating, nausea and dizziness. Myocardial ischemia with angina pectoris, cardiac arrhythmia, and profound shock can develop.

Further signs may include impairment of consciousness, vomiting, tremor, convulsions, oliguria, and hypothermia.

Treatment
There is no known specific antidote.

Evacuate gastric contents by induction of emesis or gastric lavage, taking adequate precautions against aspiration and for protection of the airway. If general conditions permit, administer activated charcoal slurry and possibly an osmotic cathartic. These procedures may have to be omitted or carried out after cardiovascular status has been stabilized, since they might precipitate cardiac arrhythmias or increase the depth of shock.

Support of the cardiovascular system is of primary importance. Shock should be treated with volume expanders without resorting to use of vasopressors. The use of dopamine to elevate systolic blood pressure to 90 mmHg may be considered in an emergency. If a vasopressor is required, a type that is least likely to precipitate or aggravate cardiac arrhythmia should be used, and the ECG should be monitored while they are being administered. Digitalization may be necessary. Renal function must be monitored and supported as required.

No experience has been reported with extracorporeal or peritoneal dialysis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dose of APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) must always be individualized and adjusted according to the patient's blood pressure response.

Orally
Initially, one 10 mg tablet 4 times daily for the first 2 to 4 days. The dose is increased to 25 mg 4 times daily for the remainder of the first week. Dosage is then increased to 50 mg 4 times daily for the second and subsequent weeks of treatment.

For maintenance, adjust dosage to lowest effective levels. The incidence of toxic reactions, particularly the lupus erythematosus syndrome, is highest in the group of patients receiving large doses of hydralazine.

The usual effective maintenance daily dose from 50 to 200 mg. However, the dose should not be increased above 100 mg per day without determining the acetylator phenotype.

After the titration period, some patients may be maintained on a twice daily schedule.

The influence of food on the bioavailability of hydralazine is uncertain. Contradictory results have been obtained.

Note:
Geriatric patients may be more sensitive to the effects of the usual adult dose. Response should be monitored and the dosage adjusted accordingly to lowest effective levels.

In patients with renal impairment the dose or the dosing interval should be adapted according to the clinical response, in order to avoid accumulation of the "apparent" active substance.

In patients with hepatic dysfunction the dose or the dosing interval should be adapted according to the clinical response, in order to avoid accumulation of the "apparent" active substance.

Parenterally
The injection solution should be used immediately after the vial is opened. It should not be added to infusion solutions.

Patients should be hospitalized. The parenteral administration of APRESOLINE should always be carried out cautiously and under strict medical supervision.

Blood pressure and heart rate should be checked frequently (every 5 minutes). Blood pressure levels may begin to fall within a few minutes after injection, with an average maximal decrease occurring in 10 to 80 minutes. A satisfactory response can be defined as a decrease in diastolic blood pressure to 90 to 100 mmHg.

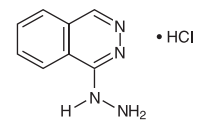
The initial dose is 5 to 10 mg, administered by slow intravenous injection in order to avoid precipitous decreases in mean arterial pressure with a critical reduction in cerebral or uteroplacental perfusion. In hypertensive crises other than pre-eclampsia/eclampsia, initial doses of up to 40 mg have been used. If necessary, the dose can be repeated after an interval of 20 to 30 minutes.

Patients with marked renal damage may require a lower dosage. In cases where there is a previously existing increased intracranial pressure, lowering the blood pressure may increase cerebral ischemia.

Most patients can be transferred to oral APRESOLINE within 24 to 48 hours.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance: Hydralazine Hydrochloride USP



Molecular Formula: $C_8H_8N_4 \cdot HCl$

Molecular Weight: 196.64

Chemical Name: 1-Hydrazinophthalazine monohydrochloride

Description: White, odorless, crystalline powder.

Melting Point: 270-280°C.

Solubility: 1 g dissolves in about 25 mL water and in about 500 mL alcohol. It is very slightly soluble in ether.

pH: 3.5 to 4.2 (2% solution).

Composition

APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) 10 mg Tablets
Each tablet contains the medicinal ingredient hydralazine hydrochloride (10 mg) and the non-medicinal ingredients; colloidal silicon dioxide, corn starch, edetate disodium, magnesium stearate, mannitol, talc, and tartrazine (FD&C Yellow No. 5).

APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) 25 mg Tablets
Each tablet contains the medicinal ingredient hydralazine hydrochloride (25 mg) and the non-medicinal ingredients; acacia powder, brilliant blue (FD&C Blue No. 1), carnauba wax, corn starch, hydroxypropylmethylcellulose, gelatin, lactose, magnesium stearate, polyethylene glycol, povidone, sucrose, talc and titanium dioxide.

APRESOLINE (hydralazine hydrochloride USP) 50 mg Tablets
Each tablet contains the medicinal ingredient hydralazine hydrochloride (50 mg) and the non-medicinal ingredients; acacia, carnauba wax, corn starch, erythrosine (FD&C Red No.3), gelatin, hydroxypropylmethylcellulose, lactose, magnesium stearate, polyethylene glycol, povidone, sucrose, talc, and titanium dioxide.

APRESOLINE (hydralazine hydrochloride injection Mfr. Std.) 20 mg/mL Solution
Each mL of sterile solution contains 20 mg of the medicinal ingredient hydralazine hydrochloride USP and the non-medicinal ingredients; propylene glycol, water for injection, and sodium hydroxide and hydrochloric acid for pH adjustment.

Stability and Storage Recommendations

Protect tablets from heat (store below 30°C) and humidity.

Protect vials from heat (store at 15°C to 30°C) and light.

Direct Injection

Administer the solution by slow intravenous injection. For ease of administration the solution may be further diluted with physiological saline.

AVAILABILITY

Pr*APRESOLINE® (hydralazine hydrochloride USP) 10 mg Tablet:*
Yellow, round, flat-faced, bevel-edged tablets, imprinted APRESOLINE on one side and FA with bisect on the other.

Pr*APRESOLINE® (hydralazine hydrochloride USP) 25 mg Tablet:*
Blue, round, biconvex, sugar coated tablets.

Pr*APRESOLINE® (hydralazine hydrochloride USP) 50 mg Tablet:*
Dark-pink, round, biconvex, sugar coated tablets.

Pr*APRESOLINE® (hydralazine hydrochloride injection Mfr. Std.) 20 mg/mL, 1 mL Solution:*
1 mL clear glass vials containing clear to pale yellow sterile solution.

Tablets available in bottles of 100.

Vials available in cartons of 10 vials.

® Reg. TM Novartis

Lic. User Steri*Max* Inc.
Oakville, ON L6H 6R4
www.sterimaxinc.com

1-800-881-3550

IIAL000.03

NOM DU MÉDICAMENT

PrApresoline®
(chlorhydrate d'hydralazine USP)

Agent antihypertensif

NOM DU MÉDICAMENT

PrApresoline®

(chlorhydrate d'hydralazine USP)

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 6 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-phtalazinone), 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) 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'hydrazinophtalazine.
2) Lupus érythémateux disséminé idiopathique (LED) et maladies connexes.
3) Tachycardie grave et insuffisance cardiaque avec augmentation du débit cardiaque (par ex. dans la thyréotoxicose).
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 (coeur 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'un rash cutané. 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 inexpliquée. 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. 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 foetus humain, l'hydralazine ne sera utilisée durant la grossesse que si les avantages thérapeutiques excomptés justifient nettement les risques potentiels pour le foetus.

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'angiophathie 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. 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.

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.

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.

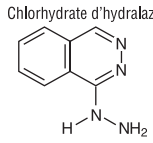
La dose d'attaque est de 5 à 10 mg, administrée en injection intraveineuse lente pour éviter un abaissement brusque de la tension artérielle moyenne, ce qui pourrait entraîner une baisse critique de l'irrigation cérébrale ou utéro-placentaire. Dans les crises hypertensives autres que la prééclampsie/éclampsie, 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 médicinal chlorhydrate d'hydralazine USP et les ingrédients non médicinaux suivants : propylène glycol, 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.

Pr*Comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 25 mg:* Bleus, enrobés.

Pr*Comprimés d'APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine USP) à 50 mg:* Roses, enrobés.

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.

® Reg. TM Novartis
Lic. User Steri*Max* Inc.
Oakville, ON L6H 6R4
www.sterimaxinc.com
1-800-881-3550

IIAL000.03