

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**APO-HYDRALAZINE**

**Comprimés de chlorhydrate d'hydralazine, USP**

**10, 25 et 50 mg**

**Antihypertenseur**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉDACTION:**  
14 décembre 2016

Numéro de contrôle: 199983



**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

APO-HYDRALAZINE

Comprimés de chlorhydrate d'hydralazine, USP

10, 25 et 50 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antihypertenseur

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Bien que le mode d'action exact du chlorhydrate d'hydralazine n'ait pas été entièrement élucidé, nous savons qu'il exerce la plupart de ses effets sur l'appareil cardiovasculaire. L'hydralazine semble diminuer la tension artérielle par une relaxation directe des muscles lisses vasculaires, ce qui entraîne une vasodilatation périphérique. En modifiant le métabolisme cellulaire du calcium, l'hydralazine interfère avec les déplacements du calcium, qui sont responsables de déclencher ou de maintenir la contractilité des muscles lisses vasculaires.

L'effet vasodilatateur périphérique de l'hydralazine se traduit par une baisse de la tension artérielle (diastolique plus que systolique), une diminution de la résistance vasculaire périphérique et une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit systolique et du débit cardiaque. Cet effet est beaucoup plus marqué au niveau des artérioles qu'au niveau des veines, 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.

## 3

L'hydralazine accroît en général l'activité de la rénine plasmatique, vraisemblablement à la suite d'une sécrétion accrue de rénine par les cellules rénales de Goormaghtigh 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 la rétention hydrique.

On peut prévenir la rétention sodique et l'hyperstimulation sympathique du cœur causées par l'hydralazine, en administrant en concomitance un diurétique thiazidique et un bêtabloquant. Les effets pharmacologiques des bêtabloquants et de l'hydralazine se complètent : les bêtabloquants réduisent au minimum la hausse de la fréquence et du débit cardiaques provoquée par l'hydralazine, tandis que l'hydralazine prévient l'accroissement réflexe de la résistance périphérique causé par les bêtabloquants.

### Pharmacocinétique

L'hydralazine est absorbée rapidement et presque complètement après son administration par voie orale. La quantité d'hydralazine sous forme libre dans le plasma est minime, puisqu'elle circule en majeure partie sous sa forme conjuguée, c'est-à-dire sous forme d'hydrazone de l'acide pyruvique. Les pics des concentrations sériques sont atteints en l'espace d'une à deux heures après la prise du médicament.

Les taux plasmatiques d'hydralazine sont très variables d'un sujet à l'autre. Après son administration orale, l'hydralazine subit un important métabolisme de premier passage saturable (sa biodisponibilité étant de 26 à 55 %); ce métabolisme varie selon le phénotype acétylateur de chaque patient. En réponse à la même dose orale, les taux plasmatiques « apparents »

## 4

d'hydralazine sont plus élevés chez les acétylateurs lents que chez les acétylateurs rapides, de sorte que des doses inférieures sont requises pour maintenir la maîtrise de la tension artérielle.

Comme l'hydralazine administrée par voie intraveineuse n'est pas soumise à un effet de premier passage, le phénotype acétylateur du patient n'influe pas sur les taux plasmatiques du médicament.

L'hydralazine est largement distribuée dans l'organisme. Son volume de distribution apparent est d'environ 50 % du poids corporel. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est compris entre 85 et 90 %.

L'hydralazine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Le profil de formation des métabolites dépend du phénotype acétylateur du sujet et vraisemblablement aussi de son phénotype hydroxylateur. Le principal métabolite, le NAc-HPZ (N-acétyl-hydrazine-phthalazinone), s'est avéré pertinent comme indicateur du phénotype métabolique du médicament.

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

L'hydralazine et ses métabolites sont rapidement excrétés par voie rénale : 80 % de la dose se trouve dans l'urine dans les 48 heures qui suivent son administration orale. L'hydralazine est excrétée en grande partie sous forme de dérivés acétylés et hydroxylés dont certains sont

conjugués avec l'acide glucuronique; de 2 à 14 % sont excrétés sous forme d'hydralazine « apparente ».

#### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption d'une seule dose de 50 mg d'Hydralazine (5 comprimés à 10 mg) et d'Apresoline (5 comprimés à 10 mg) ont été mesurés et comparés. On a mesuré les taux plasmatiques d'hydralazine libre et d'hydralazine totale. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

6

Hydralazine libre

<u>Paramètre</u>	<u>Hydralazine</u>	<u>Apresoline</u>
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	42,45 ± 29,57	42,30 ± 27,15
C <sub>max</sub> (ng/mL)	40,58 ± 37,51	39,51 ± 36,34
T <sub>max</sub> (h)	0,47 ± 0,23	0,63 ± 0,36
t <sub>1/2</sub> (h)	2,23 ± 1,08	2,10 ± 1,03

Hydralazine totale

<u>Paramètre</u>	<u>Hydralazine</u>	<u>Apresoline</u>
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	1 915,33 ± 783,56	1 841,29 ± 782,41
C <sub>max</sub> (ng/mL)	775,81 ± 260,06	754,67 ± 247,49
T <sub>max</sub> (h)	0,52 ± 0,23	0,68 ± 0,38

7

$t_{1/2}$ (h)	$3,11 \pm 0,73$	$3,02 \pm 0,61$
---------------	-----------------	-----------------

La vitesse et le degré d'absorption d'une seule dose de 50 mg d'Hydralazine (1 comprimé à 50 mg) et d'Apresoline (1 comprimé à 50 mg) ont été mesurés et comparés. Lors de la première étude menée auprès de 23 hommes volontaires en bonne santé, on a mesuré les taux d'hydralazine libre et d'hydralazine totale. Lors de la seconde étude menée auprès de 24 hommes volontaires en bonne santé, on a mesuré les taux d'hydralazine libre; les résultats ont été combinés à ceux de la première étude. Les résultats peuvent être résumés et exprimés sous forme de moyennes arithmétiques et d'écart-types, comme suit :

#### Hydralazine libre

<u>Paramètre</u>	<u>Hydralazine</u>	<u>Apresoline</u>
$ASC_{0-24}$ (ng.h/mL)	$40,38 \pm 20,90$	$37,09 \pm 20,82$
$C_{max}$ (ng/mL)	$44,38 \pm 32,44$	$40,60 \pm 28,90$
$T_{max}$ (h)	$0,59 \pm 0,34$	$0,73 \pm 0,24$

	8	
$t_{1/2}$ (h)	$2,41 \pm 1,56$	$2,45 \pm 1,39$

Hydralazine totale

<u>Paramètre</u>	<u>Hydralazine</u>	<u>Apresoline</u>
$ASC_{0-24}$ (ng.h/mL)	$1\ 915,11 \pm 644,81$	$1\ 928,48 \pm 801,80$
$C_{max}$ (ng/mL)	$730,96 \pm 178,39$	$727,78 \pm 224,22$
$T_{max}$ (h)	$0,62 \pm 0,21$	$0,80 \pm 0,24$
$t_{1/2}$ (h)	$3,05 \pm 0,56$	$2,92 \pm 0,57$

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

9

APO-HYDRALAZINE (chlorhydrate d'hydralazine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. APO-HYDRALAZINE s'emploie conjointement avec d'autres antihypertenseurs comme les bêtabloquants et les diurétiques.

### **CONTRE-INDICATIONS**

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

### **MISES EN GARDE**

1. L'hydralazine peut provoquer, chez quelques patients, l'apparition d'un tableau clinique rappelant celui du lupus érythémateux disséminé (LÉD), incluant une glomérulonéphrite. Dans sa forme légère, ce syndrome rappelle celui de la polyarthrite rhumatoïde (arthralgie, parfois accompagnée de fièvre et d'une éruption cutanée). Dans sa forme clinique complète, il est comparable au lupus érythémateux disséminé.

L'apparition de ce syndrome pseudo-lupique justifie l'arrêt immédiat du traitement. Les signes et les symptômes régressent habituellement à l'arrêt du traitement, bien qu'on ait pu en déceler des séquelles de nombreuses années plus tard. 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'exposition au médicament. 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. Il faut donc utiliser la posologie minimale efficace pour le traitement d'entretien. 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 de ce syndrome pseudo-lupique est plus élevé chez les acétylateurs lents et chez les femmes. Dans le cas de ces patients, la dose quotidienne doit rester inférieure à 100 mg, et on doit les surveiller de près pour déceler tout signe et symptôme évoquant ce syndrome.

Les examens ci-dessous sont indiqués avant le début d'un traitement prolongé par l'hydralazine, et aussi à intervalles réguliers (p. ex. tous les six mois) durant ce traitement, même si le patient est asymptomatique : formule sanguine, examen des préparations de cellules du lupus érythémateux, titre des anticorps antinucléaires et analyse d'urine. Ils sont également indiqués si le patient présente

une arthralgie, de la fièvre, des douleurs thoraciques, un malaise persistant ou d'autres signes ou symptômes inexpliqués. L'administration du médicament doit être interrompue si les résultats de ces tests sont anormaux.

La présence d'anticorps antinucléaires dans le sang peut être décelée dans une proportion allant jusqu'à 50 % des patients sous hydralazine, même s'ils sont asymptomatiques. Si le titre d'anticorps antinucléaire est positif, le médecin doit évaluer judicieusement les implications des résultats du test par rapport aux bienfaits escomptés 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 complexes immuns associée au syndrome pseudo-lupique.

2. Par ses effets chronotropes et inotropes, 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'une angine de poitrine ou d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints d'une maladie coronarienne. Des cas d'infarctus du myocarde ont été attribués à l'hydralazine.

On doit donc prescrire APO-HYDRALAZINE avec prudence si l'on soupçonne l'existence d'une maladie coronarienne. Dans ce cas, il ne doit être administré qu'en association à un bêtabloquant ou à d'autres agents sympatholytiques

adéquats. Le bêtabloquant doit être entamé quelques jours avant le début d'un traitement par APO-HYDRALAZINE.

Ne pas administrer APO-HYDRALAZINE aux patients ayant survécu à un infarctus du myocarde avant la stabilisation complète de leur état après l'infarctus.

L'« hyperdynamie » circulatoire (causée par l'hydralazine) risque d'aggraver certaines insuffisances cardiovasculaires (p. ex. en présence d'une maladie mitrale, le médicament peut provoquer une élévation de la pression dans l'artère pulmonaire).

### 3. Femmes enceintes

Les études chez l'animal indiquent qu'à des doses élevées, l'hydralazine est tératogène chez la souris et possiblement chez le lapin; mais elle n'est pas tératogène chez le rat (voir TOXICOLOGIE). Les effets tératogènes observés comprenaient des fentes palatines, ainsi que des malformations des os de la face et du crâne. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. L'expérience clinique ne fournit pas de preuves positives d'effets indésirables chez le fœtus humain; toutefois, l'hydralazine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les avantages thérapeutiques escomptés justifient nettement les risques potentiels pour le fœtus.

## **PRÉCAUTIONS**

L'hydralazine peut provoquer une hypotension orthostatique, mais cet effet est moins courant qu'avec les agents de blocage ganglionnaire. On recommande la prudence chez les patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale, car il faut éviter toute diminution brusque de la tension artérielle chez ces patients.

Une baisse importante de la tension artérielle peut nuire aux réactions du patient (p. ex. pour la conduite automobile ou le fonctionnement de machines).

Chez les patients hypertendus dont la fonction rénale est normale, l'hydralazine semble accroître le débit sanguin rénal et maintenir le taux de filtration glomérulaire. Dans certains cas dont les constantes de la fonction rénale étaient inférieures à la normale avant le traitement, on a noté une amélioration de la fonction rénale après l'administration d'hydralazine. Néanmoins, comme c'est le cas de tout agent antihypertensif, APO-HYDRALAZINE doit être utilisé avec prudence en présence d'une atteinte rénale avancée.

On a observé une hausse des taux sériques d'hydralazine chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport à ceux dont la fonction rénale était normale. Pour cette raison, la dose ou l'intervalle posologique doivent être adaptés selon la réponse clinique; une telle mesure évitera l'accumulation de la substance active « apparente ».

On a observé une hausse des taux sériques d'hydralazine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport à ceux dont la fonction hépatique était normale. Pour cette raison, la dose

ou l'intervalle posologique doivent être adaptés selon la réponse clinique; une telle mesure évitera l'accumulation de la substance active « apparente ».

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

On a signalé des dyscrasies sanguines, qui se traduisent par une diminution du taux d'hémoglobine et de globules rouges, et par une leucopénie, une agranulocytose et du purpura. On recommande de vérifier périodiquement la formule sanguine en cours de traitement. Si de telles anomalies apparaissent, le traitement devra être interrompu.

#### Tumorigénicité et mutagénicité

Selon des études sur la toxicité chronique, le chlorhydrate d'hydralazine fait augmenter la fréquence de certaines tumeurs chez des rongeurs d'âge avancé. Un potentiel mutagène a été observé après certains tests de mutagénicité (voir TOXICOLOGIE). On ne sait pas exactement dans quelle mesure ces observations pourraient indiquer un risque chez l'humain. Même si les observations cliniques à long terme n'ont pas révélé un lien entre le cancer et l'emploi de l'hydralazine chez l'humain, les études épidémiologiques effectuées jusqu'à présent n'ont pas été suffisantes pour tirer de conclusion sur cette question (voir TOXICOLOGIE).

#### Allaitement

16

L'hydralazine passe dans le lait maternel. D'autres traitements de remplacement de l'hydralazine devront être envisagés chez les femmes qui allaitent.

### Utilisation chez le patient âgé

Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets hypotensifs de l'hydralazine. En outre, le risque d'hypothermie causée par le médicament peut être accru chez ces sujets.

### Pédiatrie

Même si une certaine expérience a été acquise avec le chlorhydrate d'hydralazine en pédiatrie, on n'a pas mené d'essais cliniques contrôlés pour déterminer son innocuité et son efficacité dans ce groupe d'âge.

### Interactions médicamenteuses

La prise d'hydralazine avec d'autres vasodilatateurs, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des diurétiques, des antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques, des tranquillisants majeurs ou de l'alcool peut potentialiser l'effet hypotensif de l'hydralazine.

L'administration d'hydralazine peu avant ou après la prise de diazoxide peut entraîner une hypotension prononcée. Si des antihypertenseurs puissants (p. ex. le diazoxide) sont pris conjointement avec APO-HYDRALAZINE, on devra exercer une surveillance continue des patients pendant plusieurs heures, afin de pouvoir déceler toute chute excessive de la tension artérielle.

L'emploi concomitant d'hydralazine et de bêtabloquants soumis à un important effet de premier passage hépatique (p. ex. le propranolol) peut accroître la biodisponibilité de ces agents. Il

pourrait donc s'avérer nécessaire de diminuer leur posologie lorsqu'ils sont associés à l'hydralazine.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous hydralazine.

L'hydralazine peut diminuer les réponses vasopressives à l'épinéphrine.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent les suivants : tachycardie, palpitations, symptômes angineux, bouffées vasomotrices, céphalées et troubles gastro-intestinaux. Ils sont plus fréquents au début du traitement, surtout dans le cas d'une augmentation rapide des doses. En général, ces réactions disparaissent toutefois avec la poursuite du traitement ou après la diminution de la dose.

Les effets indésirables les plus graves sont les neuropathies, les dyscrasies sanguines et un état rhumatoïde aigu, qui entraînent un syndrome analogue au lupus érythémateux disséminé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### Appareil cardiovasculaire

Tachycardie, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension, symptômes angineux, œdème, insuffisance cardiaque, réponses vasopressives paradoxales.

#### Systèmes nerveux central et périphérique

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

### Appareil locomoteur

Arthralgie, enflure des articulations, myalgie, crampes musculaires.

### Peau et annexes cutanées

Éruptions cutanées.

### Appareil génito-urinaire

Protéinurie, taux accru de 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, dysfonction hépatique parfois associée à une hépatite, iléus paralytique.

### Sang

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

### Organes sensoriels

Hypersécrétion de larmes, conjonctivite, congestion nasale, vue brouillée.

### Réactions d'hypersensibilité

Syndrome pseudo-lupique (voir MISES EN GARDE), frissons, éosinophilie, réactions d'hypersensibilité telles que le prurit, l'urticaire, la vasculite et l'hépatite.

### Voies respiratoires

Dyspnée, douleurs pleurales.

### Divers

Fièvre, perte pondérale, malaise, 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 angine de poitrine, des arythmies cardiaques et un état de choc profond peuvent se produire.

Parmi les autres signes de surdosage, notons les suivants : trouble de la conscience, vomissements, tremblements, convulsions, oligurie et hypothermie.

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

Évacuer le contenu de l'estomac en provoquant l'émèse ou par lavage gastrique, en prenant les précautions nécessaires pour éviter l'aspiration et protéger les voies aériennes. Si l'état général du patient le permet, administrer une pâte de charbon activé et possiblement un laxatif osmotique. Ces interventions pourraient devoir être omises ou effectuées après stabilisation de l'état cardiovasculaire du patient, car elles peuvent précipiter des arythmies ou intensifier l'état de choc.

Le soutien de l'appareil cardiovasculaire est primordial. On traitera l'état de choc par des expandeurs de volume en évitant d'utiliser des vasopresseurs. En situation d'urgence, on peut envisager l'administration de dopamine pour augmenter la tension diastolique à 90 mm Hg. Si l'emploi d'un vasopresseur s'avère nécessaire, on utilisera si possible l'agent le moins susceptible de précipiter ou d'aggraver une arythmie, et on surveillera l'ECG pendant l'administration. Il pourrait être nécessaire de recourir à une digitalisation. La fonction rénale doit être surveillée et assistée au besoin.

Aucune expérience n'a été rapportée au sujet de la dialyse extracorporelle ou péritonéale.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie d'APO-HYDRALAZINE (chlorhydrate d'hydralazine) doit toujours être individualisée et ajustée selon la tension artérielle du patient.

Au début, un comprimé à 10 mg, 4 fois par jour pendant les 2 à 4 premiers jours. La posologie passe ensuite à 25 mg 4 fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine de traitement. À partir de la deuxième semaine, la posologie passe à 50 mg 4 fois par jour.

Dans le cas du traitement d'entretien, ajuster la posologie à la dose minimale efficace. La fréquence des réactions de toxicité, notamment le syndrome lupique, est la plus élevée chez les patients recevant de fortes doses d'hydralazine.

La posologie d'entretien efficace varie en général de 50 à 200 mg par jour. Cependant, on ne devra pas augmenter la dose quotidienne à plus de 100 mg avant d'avoir déterminé au préalable le phénotype acétylateur du patient.

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

On ne connaît pas exactement l'influence de la prise d'aliments sur la biodisponibilité de l'hydralazine. Les résultats des études ont été contradictoires.

Remarque : Les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets de la posologie adulte habituelle. Chez ces patients, il faut surveiller la réponse au médicament et ajuster la posologie selon le minimum efficace.

En présence d'une insuffisance rénale, la dose ou l'intervalle posologique devront être adaptés selon la réponse clinique; cette mesure évitera l'accumulation de la substance active « apparente ».

En présence d'une dysfonction hépatique, la dose ou l'intervalle posologique devront être adaptés selon la réponse clinique; cette mesure évitera l'accumulation de la substance active « apparente ».

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

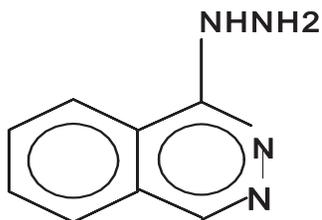
### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate d'hydralazine

Nom chimique : Monochlorhydrate d'hydrazino-1 phtalazine

24

Formule



développée :

HCl

Formule moléculaire :  $C_8H_8N_4 \bullet HCl$ 

Masse moléculaire : 196,64

Description :

Le chlorhydrate d'hydralazine est une poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé, inodore. Son point de fusion est de 273 °C à 275 °C (avec décomposition). Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et extrêmement soluble dans l'éther.

### Composition

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate d'hydralazine, chaque comprimé à 10 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, amidon, stéarate de magnésium, jaune D&C n° 10, laque d'aluminium et laque d'aluminium jaune soleil.

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate d'hydralazine, chaque comprimé à 25 mg ou à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, cire de carnauba, laque d'aluminium bleu brillant et laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (comprimés à 25 mg seulement), et silice colloïdale et laque d'érythrosine (comprimés à 50 mg seulement).

### Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

### **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

APO-HYDRALAZINE à 10 mg : Chaque comprimé rainuré rond, jaune et biconvexe, portant l'inscription « H » sur « 10 » d'un côté, contient 10 mg de chlorhydrate d'hydralazine. Offert en bouteille de 100 comprimés.

APO-HYDRALAZINE à 25 mg : Chaque comprimé pelliculé, rainuré, rond, bleu et biconvexe, portant l'inscription « 25 » d'un côté, contient 25 mg de chlorhydrate d'hydralazine. Offert en bouteille de 100 comprimés.

APO-HYDRALAZINE à 50 mg : Chaque comprimé pelliculé, rainuré, rond, rose et biconvexe, portant l'inscription « 50 » d'un côté, contient 50 mg de chlorhydrate d'hydralazine. Offert en bouteille de 100 comprimés.

### **PHARMACOLOGIE**

L'hydralazine agit directement sur les artéριοles périphériques en relaxant les muscles lisses de la paroi vasculaire, ce qui diminue la résistance artériolaire et a pour conséquence de faire baisser la tension artérielle; souvent, cette baisse est plus prononcée dans le cas de la tension artérielle diastolique que dans celui de la tension systolique.

L'hydralazine n'agit pas directement sur le cœur. Lorsque le médicament diminue la tension artérielle et active ainsi les barorécepteurs, les réflexes cardiovasculaires entraînent un accroissement de la stimulation sympathique. Comme l'hydralazine n'accroît pas la capacitance veineuse et ne diminue pas la fonction cardiaque, la stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque, la vitesse de contraction ventriculaire gauche, le débit systolique et le débit cardiaque.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

Rats : La toxicité aiguë de l'hydralazine, telle qu'elle a été déterminée après son administration par voie intraveineuse à des rates blanches, est comparativement faible : la DL<sub>50</sub> est de 34 mg/kg.

Chiens : Des doses uniques de 20 mg/kg par voie intraveineuse et de 200 mg/kg par voie orale ont été tolérées. Les animaux soumis aux tests ont présenté une tachycardie, une dépression et des vomissements. Les vomissements sont survenus aux doses de 8 et 16 mg/kg; une stimulation du système nerveux central a été observée aux 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 : En administrant des doses par voie orale de 7,4 mg/jour à des souris mâles et de 5,4 mg/jour à des souris femelles pendant toute leur durée de vie, on a entraîné une fréquence accrue de tumeurs pulmonaires (de types adénomes et adénocarcinomes).

Chiens : Des doses d'hydralazine de 1, 3 et 10 mg/kg par jour ont été administrées par voie orale pendant 6 mois. Chez les patients du groupe ayant suivi la posologie maximale, on a décelé la présence de corpuscules de Heinz dans les érythrocytes. Les autres anomalies observées comprenaient les suivantes : élévations et dépressions réversibles du segment ST; tachycardie

liée à la dose; conjonctivite liée à la dose et, chez un animal, conjonctivite sèche avec formation de pannus cornéen; chez un animal du groupe ayant reçu la dose intermédiaire, l'examen histologique a révélé une aire circonscrite de fibrose sous-endocardique.

### Tératogénicité

Souris : Les souris ont reçu des doses de 20, 60, 120 et 150 mg/kg. Aux doses les plus élevées, des cas de somnolence, de dyspnée et de mortalité ont indiqué que les doses maximales tolérées avaient été dépassées. On a noté une fréquence accrue, liée à la dose, de fentes palatines, d'agnathies et d'hypognathies.

Rats : Les rats ont reçu des doses de 20, 60 et 180 mg/kg. Les doses maximales tolérées ont de nouveau été dépassées, mais on n'a pas observé de manifestations tératogènes. On a toutefois noté des retards d'ossification, caractérisés par des calcanéums, des sternèbres et des noyaux phalangiens non ossifiés.

Lapins : Les lapins ont reçu des doses de 10, 30 et 60 mg/kg. À la dose la plus élevée, on a constaté des cas de somnolence et un cas de mortalité apparemment lié au traitement; d'après cette observation, les doses se situaient dans l'intervalle maximal toléré. Dans le groupe ayant reçu la dose de 60 mg/kg, on a décelé une aplasie mandibulaire (agnathie inférieure) chez 1 fœtus sur 84. Cette malformation est considérée comme spontanée, mais on ne peut écarter avec certitude un effet attribuable au médicament.

### Cancérogénicité

Souris : Une étude longitudinale a été menée sur des souris albinos suisses. Lors de cette étude, on a continuellement administré du chlorhydrate d'hydralazine (environ 250 mg/kg) dans l'eau bue par les mâles et les femelles. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs pulmonaires (adénomes et adénocarcinomes) a été observée chez ces animaux.

Rat : Une étude de deux ans a été menée sur des rats albinos Sprague-Dawley. Lors de cette étude, on leur a administré par gavage du chlorhydrate d'hydralazine à des doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour. L'examen microscopique du foie a révélé une augmentation légère, mais statistiquement significative, des nodules néoplasiques bénins chez les mâles et les femelles qui avaient reçu la dose élevée, et chez les femelles qui avaient reçu la dose intermédiaire. On a aussi noté une augmentation significative des tumeurs bénignes touchant les cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Ces tumeurs étaient fréquentes chez les rats âgés; leur fréquence accrue n'a été observée qu'après 18 mois de traitement.

### Mutagénicité

L'hydralazine s'est révélée mutagène dans des systèmes bactériens (mutation génétique et réparation de l'ADN); elle était aussi mutagène dans l'une des deux études *in vitro* de réparation de l'ADN des hépatocytes menées chez le rat, et dans la même étude menée chez le lapin. Lors de l'étude menée chez le lapin, l'effet mutagène était évident dans les cellules des lapins acétylateurs lents, mais non chez ceux qui étaient des acétylateurs rapides. D'autres études *in vivo* et *in vitro* ont porté sur le pouvoir mutagène de l'hydralazine dans des lymphomes, des

30

cellules germinales et des fibroblastes de souris, ou encore dans des cellules de moelle osseuse de hamsters chinois et dans des fibroblastes de lignées cellulaires humaines. Ces études n'ont montré aucun potentiel mutagène de l'hydralazine.

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 Ablab 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, Parteno EA. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. IV. 1-hydrazinophthalazine. *Circulation* 1953; 8: 199-204.
- 6 Freis ED. Hydralazine in hypertension. *Am Heart J* 1964; 67: 133-134.
- 7 Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Clinical pharmacokinetics. *N Engl J Med* 1975; 293: 702-705, 964-970.
- 8 Lansbury J, Rogers FB. The hydralazine syndrome. *Bull Rheum Dis* 1955; 5: 85-86.
- 9 Lesser JM, Israili ZH, Davis DC, Dayton PG. Metabolism and disposition of hydralazine -<sup>14</sup>C in man and dog. *Drug Metab Dispos* 1974; 2: 351-360.
- 10 Moore-Jones D, Perry HM Jr. Radiographic localization of hydralazine -1-<sup>14</sup>C in arterial walls. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122: 576-579.
- 11 O'Malley K, Segal JL, Israili ZH, Boles M, McNay JL, Dayton PG. Duration of hydralazine action in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 581-586.
- 12 Perry HM Jr. Tan EM, Carmody S, 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, Keeton K. Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilatory drug hypotension. *J Clin Invest* 1975; 55: 236-243.

- 15 Raskin NH, Fishman RA. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med* 1965; 273: 1182-1185.

- 16 Reidenberg MM, Drayer D, Demarco AI, Bello CT. Hydralazine elimination in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 970-977.
- 17 Rowe GG, Huston JH, Maxwell GM, Crosley AP Jr, 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, 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 Veda H, Yagi S, Kaneko Y. Hydralazine and plasma resin activity. *Arch Intern Med* 1968; 122: 387-391.
- 22 Walker HA, Wilson S, Atkins EG, Garrett HE, 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, Hecht HH. Cardiovascular and renal adjustments to a hypotensive agent. *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

Dernière révision: 14 décembre 2016.