

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate d'hydralazine injection, USP

(Chlorhydrate d'hydralazine)

Solution 20 mg/mL

Par voie intraveineuse

Antihypertenseur

Eugia Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
Canada

Date de préparation :
le 03 mai 2023

No de contrôle de la présentation : 269453

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate d'hydralazine injection, USP

(Chlorhydrate d'hydralazine)

Solution 20 mg/mL

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.

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 l'hydralazine prévient l'accroissement réflexe de la résistance périphérique causé par les bêtabloquants.

Pharmacocinétique :

Distribution :

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. Dans le plasma, seuls d'infimes quantités du médicament libre peuvent être décelées, la majorité du médicament circulant sous sa forme conjuguée, c.-à-d., principalement sous forme d'hydrazones d'acide pyruvique. Seule l'hydralazine dite « apparente », c.-à-d., la somme de l'hydralazine libre et conjuguée, peut être mesurée avec fiabilité.

Le taux de fixation de l'hydralazine aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est de 88 – 90 %. L'hydralazine est rapidement distribuée dans l'organisme et présente une affinité spécifique pour le tissu musculaire dans les parois artérielles. L'hydralazine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation :

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 2 à 3 heures chez la plupart des sujets; elle est cependant plus courte chez les acétylateurs rapides, sa durée moyenne étant de 45 minutes. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie plasmatique est prolongée à jusqu'à 16 heures avec une clairance de créatinine de < 20 mL/min.

Excrétion :

L'hydralazine et ses métabolites sont rapidement excrétés par le rein. 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 forme d'hydralazine « apparente ».

L'élimination rénale pourrait être altérée chez les patients plus âgés.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP est indiqué pour le traitement d'urgence de l'hypertension essentielle grave lorsque le médicament ne peut être administré par voie orale ou lorsqu'il y a un urgent besoin d'abaisser la tension artérielle (p. ex. toxémie gravidique ou prééclampsie).

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.
8. La porphyrie

MISES EN GARDE

« L'hyperdynamie » circulatoire causée par l'hydralazine est susceptible d'aggraver certaines conditions cliniques. L'hydralazine peut provoquer des crises d'angine et des altérations des tracés ECG révélatrices d'une ischémie myocardique. La stimulation myocardique peut provoquer ou aggraver l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque congestive ou l'infarctus du myocarde.

Si l'existence d'une maladie coronarienne est soupçonnée ou confirmée, on doit prescrire le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP, avec précaution et l'administrer seulement en association avec un bêtabloquant ou d'autres agents sympatholytiques appropriés. Il est important d'initier la médication par bêtabloquant quelques jours avant d'entreprendre le traitement par le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP.

Ne pas administrer de chlorhydrate d'hydralazine injection, USP aux patients ayant survécu à un infarctus du myocarde avant d'avoir obtenu une stabilisation complète du malade après l'accident cardiaque. On ne doit pas utiliser le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP en présence d'insuffisance cardiaque.

Maladie vasculaire cérébrale :

À l'instar de tout puissant antihypertenseur, le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire cérébrale, car il peut accroître l'ischémie.

Le traitement par le chlorhydrate d'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. 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. Les acétylateurs rapides répondent souvent de façon inadéquate, même à une dose de 100 mg par jour. Chez ces patients, la posologie peut être accrue sans trop augmenter le risque d'un syndrome ressemblant au syndrome LED. 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. Une microhématurie et/ou 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. 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 le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP. L'administration du médicament devra être suspendue si des signes cliniques et des symptômes se manifestent. Une numération globulaire complète et la détermination du titre des anticorps antinucléaires sont indiquées avant d'instaurer le traitement par le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP, ainsi qu'à intervalles réguliers pendant un traitement prolongé, même si le patient est asymptomatique. Ces tests seront également 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 par rapport aux bénéfices du traitement antihypertensif par l'hydralazine.

Le traitement par le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP peut provoquer une vasculite systémique, y compris une vasculite aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) positifs, pouvant entraîner un syndrome pulmonaire rénal, soit une combinaison d'hémorragie alvéolaire diffuse et de glomérulonéphrite devenant rapidement agressive. Les patients peuvent présenter une grave insuffisance respiratoire et/ou rénale et devoir être traités aux soins intensifs. Le syndrome est caractérisé par une évolution fulminante s'il n'est pas traité et peut parfois s'avérer fatal.

Utilisation au cours de la grossesse (Médicaments de catégorie C : médicaments qui, en raison de leurs effets pharmacologiques, ont causé ou sont soupçonnés d'avoir causé des effets nocifs aux fœtus humains ou aux nouveau-nés, sans toutefois causer de malformations. Ces effets peuvent s'avérer réversibles.)

On sait que l'hydralazine traverse le placenta à la suite d'une administration intraveineuse et qu'elle a été associée à une détresse fœtale et une arythmie cardiaque fœtale au cours du dernier trimestre de la grossesse. Les effets tératogènes observés chez les humains comprenaient les fissures palatines, ainsi que des malformations des os de la face et du crâne. Compte tenu du potentiel tératogène possible chez les humains, l'utilisation du chlorhydrate d'hydralazine injection, USP pendant la grossesse doit être évitée avant le troisième trimestre. Le médicament ne sera administré au cours du troisième trimestre que si les avantages thérapeutiques escomptés justifient nettement les risques potentiels pour le fœtus.

Les expériences sur les animaux ont démontré que l'hydralazine est tératogène chez la souris aux doses orales égales ou supérieures à 20 mg/kg/jour; une dose « sans effet » n'a pas encore été clairement établie. L'hydralazine s'est avérée tératogène chez le lapin, alors que des doses orales égales et supérieures à 75 mg/kg/jour ont causé des malformations phalangiennes. Chez le rat, l'hydralazine n'était pas tératogène à des doses orales pouvant atteindre 180 mg/kg/jour. Chez la souris, une embryolétalité a été observée à des doses égales ou supérieures à 20 mg/kg/jour. L'hydralazine n'était cependant pas embryolétale chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre, respectivement 180 et 60 mg/kg/jour. Un retard d'ossification a été observé chez la souris et le rat aux doses materno-toxiques supérieures à 20 et 60 mg/kg/jour, respectivement, et on a fait état de poids fœtaux réduits chez la souris aux doses dépassant 20 mg/kg/jour.

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, le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate d'hydralazine. Néanmoins, comme c'est le cas de tout agent antihypertensif, le chlorhydrate d'hydralazine doit être utilisé avec prudence en présence d'une atteinte rénale avancée.

En présence de dysfonctionnement rénal (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou créatinine sérique > 2,5 mg/100 mL ou 221 µmol/L), les taux sériques d'hydralazine augmentaient comparativement à ceux des patients chez qui la fonction rénale était 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 ».

En présence de dysfonctionnement hépatique, les taux sériques d'hydralazine augmentaient comparativement à ceux des patients chez qui la fonction hépatique était 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 ».

Lorsqu'ils doivent subir une intervention chirurgicale, les patients traités par l'hydralazine peuvent voir leur tension artérielle chuter, dans quel cas, on ne doit pas administrer d'adrénaline pour corriger l'hypotension, puisque l'adrénaline accroît les effets d'accélération du rythme cardiaque provoqués par le chlorhydrate d'hydralazine.

Une névrite périphérique, comme en témoigne les paresthésies, l'engourdissement et le picotement dans les membres, a été observée. Les données publiées suggèrent un effet anti-pyridoxine et préconisent donc l'ajout de pyridoxine au schéma posologique ou le retrait du médicament si des symptômes se manifestent.

Des dyscrasies sanguines comprenant une réduction des taux d'hémoglobine ou de globules rouges, une leucopénie, une agranulocytose et un purpura ont été signalées. Des numérations globulaires périodiques sont également conseillés pendant le traitement. Si de telles anomalies se manifestent, le traitement devrait être abandonné.

Les éruptions cutanées et les réactions fébriles surviennent rarement, dans quels cas, on doit cesser l'administration du médicament.

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

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. On doit tenir compte des insuffisances concurrentes du foie et des reins.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'hydralazine n'ont pas été établies chez les enfants. L'emploi du chlorhydrate d'hydralazine injection, USP n'est donc pas recommandé pour l'emploi pédiatrique.

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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'hydralazine, on devra exercer une surveillance continue des patients pendant plusieurs heures, afin de pouvoir déceler toute chute excessive de la tension artérielle. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous hydralazine.

Le chlorhydrate d'hydralazine peut diminuer la réponse vasopressive à l'épinéphrine. L'emploi de chlorhydrate d'hydralazine avec des bêtabloquants 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 au chlorhydrate d'hydralazine.

L'effet hypotenseur de l'hydralazine peut potentiellement être antagonisée lorsqu'elle est administrée en concomitance avec des estrogènes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents consistent en : tachycardie, palpitations, symptômes angineux, rougeurs congestives, céphalées, étourdissements, congestion nasale 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. Des cas isolés de névrite périphérique, de polynévrite et de paresthésie ont également été signalés.

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**).

(Les estimés de fréquence utilisés sont suivants : fréquents > 10 %; peu fréquents 1-10 %; rares 0,001-1 %; cas isolés < 0,001 %).

Appareil cardiovasculaire

Fréquents : tachycardie, palpitations

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hypotension, symptômes angineux

Rares : œdème, insuffisance cardiaque

Cas isolés : réponses vasopressives paradoxales

Systèmes nerveux central et périphérique

Fréquents : céphalées

Rares : étourdissements

Cas isolés : névrite périphérique (caractérisée par des paresthésies, de l'engourdissement et des picotements), tremblements

Appareil locomoteur

Peu fréquents : arthralgie, enflure des articulations, myalgie, crampes musculaires

Peau et annexes cutanées

Rares : éruptions cutanées

Appareil génito-urinaire

Rares : protéinurie, taux accru de créatinine plasmatique, hématurie parfois associée à une glomérulonéphrite

Cas isolés : insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire, dysurie

Tractus gastro-intestinal

Peu fréquents : Troubles gastro-intestinaux, diarrhée, constipation, nausées, vomissements

Rares : jaunisse, hépatomégalie, dysfonction hépatique parfois associée à une hépatite

Cas isolés : iléus paralytique

Sang

Rare : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie accompagnée ou non de purpura.

Cas isolés : anémie hémolytique, leucocytose, lymphadénopathie, pancytopénie, splénomégalie, agranulocytose, présence d'anticorps antinucléaires.

Réactions psychiatriques

Rares : agitation, anorexie, anxiété

Cas isolés : dépression, hallucinations, désorientation, troubles du sommeil

Organes sensoriels

Rares : hypersécrétion de larmes, conjonctivite, congestion nasale, vue brouillée

Réactions d'hypersensibilité

Peu fréquents : syndrome pseudolupique (entraînant parfois une issue fatale; voir **MISES EN GARDE**), frissons, éosinophilie

Rares : réactions d'hypersensibilité telles que le prurit, l'urticaire, la vasculite et l'hépatite

Voies respiratoires

Rares : dyspnée, douleurs pleurales

Divers

Rares : fièvre, perte pondérale, malaise

Cas isolés : exophtalmie, baisse de la libido, pancréatite. Des cas d'hyperuricémie, d'hyperglycémie et d'hypokaliémie ont été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'une surdose

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. D'autres signes peuvent inclure une altération de la conscience, des maux de tête et des vomissements, ainsi que des possibles tremblements, convulsions, oligurie, hypothermie, état de choc profond et coma.

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

Traitement du surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Instaurer des mesures de soutien, y compris l'administration de solutés intraveineux, est également indiqué. En présence d'hypotension, on doit tenter d'augmenter la tension artérielle sans provoquer de tachycardie. On ne doit pas administrer d'adrénaline pour corriger l'hypotension, puisque l'adrénaline accroît les effets d'accélération du rythme cardiaque provoqués par le chlorhydrate d'hydralazine.

Le soutien de l'appareil cardiovasculaire est primordial. On traitera l'état de choc par des expanseurs de volume en évitant d'utiliser des vasopresseurs. 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. La tachycardie répond aux bêtabloquants. Il pourrait être nécessaire de recourir à une digitalisation. La fonction rénale doit être surveillée et assistée au besoin. En situation d'urgence, on peut envisager l'administration de dopamine pour augmenter la tension diastolique à 90 mm Hg.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie du chlorhydrate d'hydralazine injection USP doit toujours être individualisée et ajustée selon la tension artérielle du patient.

Voie parentérale

La solution injection doit être utilisée immédiatement après l'ouverture de la fiole. On ne doit pas l'ajouter aux solutions pour perfusion. Il faut vérifier les médicaments administrés par voie parentérale visuellement pour déceler la présence de particules ou d'une altération de la couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Les patients doivent être hospitalisés. Le traitement à l'aide de chlorhydrate d'hydralazine injection, USP par voie parentérale nécessite des précautions et le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

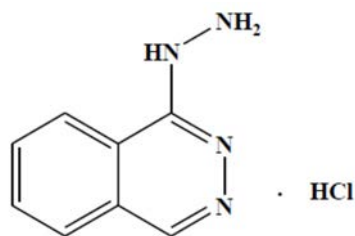
Faire des vérifications fréquentes de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (toutes les 5 minutes). La baisse tensionnelle peut être amorcée dans les quelques minutes qui suivent l'injection, la baisse maximale moyenne se produisant en l'espace de 10 à 80 minutes. Chez les patients où il existe une élévation de la pression intracrânienne avant le traitement, la baisse tensionnelle due au traitement peut causer une ischémie cérébrale plus prononcée. 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. Chez les patients âgés ou en présence d'atteinte rénale grave, on devra peut-être réduire la posologie. Dans les crises hypertensives autres que la prééclampsie/éclampsie, on a employé des doses habituelles de 20 - 40 mg, répétées au besoin. S'il est nécessaire de répéter l'injection, on doit le faire après un intervalle de 20 à 30 minutes, période durant laquelle on doit suivre de près la tension artérielle et le rythme cardiaque. On peut en général poursuivre le traitement à l'aide d'un antihypertensif oral dans les 24 à 48 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Formule développée :



Dénomination commune : Chlorhydrate d'hydralazine USP

Formule moléculaire : C₈H₈N₄.HCl

Masse moléculaire : 196,64 g/mol

Nom chimique : Monochlorhydrate d'hydrazino-1 phtalazine

Description : Poudre de couleur blanche ou blanc cassé

Point de fusion est de 275 °C, avec décomposition.

Solubilité : Soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

pH (Dissolution de 0,5 g dans 25 mL de dioxyde de carbone exempté d'eau) : Entre 3,5 et 4,2.

Composition

Chaque mL de la solution stérile contient

- Ingrédient médicamenteux : 20 mg de chlorhydrate d'hydralazine
- Ingrédients non médicinaux : propylène glycol, méthylparabène et propylparabène en tant qu'agents de conservation, eau pour injection, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour régler le pH.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver entre 15 ° et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Injection directe

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

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

Le chlorhydrate d'hydralazine injection, USP, 20 mg/mL est offert en :

- fioles en verre transparent contenant 1 mL d'une solution transparente et incolore en
- boîtes contenant 10 fioles

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 DL₅₀ 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.

L'hydralazine s'est avérée tératogène chez le lapin, alors que des doses orales égales et supérieures à 75 mg/kg/jour ont causé des malformations phalangiennes.

Génotoxicité : L'hydralazine induit des mutations génétiques, des aberrations chromosomiques et des dommages à l'ADN de cellules de mammifères *in vitro*, ainsi que des mutations génétiques dans les bactéries, la levure et la *Drosophila*. La possibilité d'effets semblables *in vivo* n'a pas été rapportée de façon adéquate.

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 des nodules néoplasiques bénins chez les mâles et les femelles. 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.

Mutagenicité

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 cellules germinales et des fibroblastes de souris, ou encore dans des cellules de 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

ABLAD B. A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20 (Suppl 1): 1-53.

BRUNNER H, HEDWALL PR, and MEIER M. Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br J Pharmacol* 1967; 30: 123-133.

COOPER I. Maintenance treatment of moderate hypertension with BID hydralazine. *Curr Ther Res* 1976; 20 (4) Section 2: 579-588.

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.

FREIS ED, ROSE JC, HIGGINS TF, FINNERTY FA, KELLEY RT and PARTENOPE EA. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man I.V. 1- hydrazinophthalazine. *Circulation* 1953; 8: 199-204.

FREIS ED. Hydralazine in hypertension. *Am Heart J* 1964; 67: 133-134.

GREENBLATT DJ and KOCH-WESER J. Clinical pharmacokinetics. *N Engl J Med* 1975; 293: 702-705, 964-970.

LANSBURY J and ROGERS FB. The hydralazine syndrome. *Bull Rheum Dis* 1955; 5: 85-86.

LESSER JM, ISRAILI ZH, DAVIS DC and DAYTON PG. Metabolism and disposition of hydralazine-14C in man and dog. *Drug Metab Dispos* 1974; 2: 351-360.

MOORE-JONES D and PERRY HM Jr. Radiographic localization of hydralazine-1-14C in arterial walls. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122: 576-579.

O'MALLEY K, SEGAL JL, ISRAILI ZH, BOLES M, MCNAY JL and DAYTON PG. Duration of hydralazine action in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 581-586.

PERRY HM Jr, TAN EM, CARMODY S and 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.

PERRY HM Jr. Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973; 54: 58-72.

PETTINGER WA and KEETON K. Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilatory drug hypotension. *J Clin Invest* 1975; 55: 236-243.

RASKIN NH and FISHMAN RA. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med* 1965; 273: 1182-1185.

REIDENBERG MM, DRAYER D, DEMARCO AL and BELLO CT. Hydralazine elimination in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 970-977.

ROWE GG, HUSTON JH, MAXWELL GM, CROSLY AP Jr and CRUMPTON CW. Hemodynamic effects of 1-hydrazinophthalzine in patients with arterial hypertension. J Clin Invest 1955; 34: 115-120.

SEGAL JL. Hypertensive emergencies. Practical approach to treatment. Postgrad Med 1980; 68(2): 107-125.

STUNKARD A, WERTHEIMER L and REDISCH W. Studies on hydralazine: evidence for a peripheral site of action. J Clin Invest 1954; 33: 1047-1053.

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.

VEDA H, YAGI S and KANEKO Y. Hydralazine and plasma resin activity. Arch Intern Med 1968; 122: 387-391.

WALKER HA, WILSON S, ATKINS EC, GARRETT HE and RICHARDSON AP. Effect of 1-hydrazinophthalzine (C-5968) and related compounds on cardiovascular system of dogs. J Pharmacol Exp Ther 1951; 101: 368-378.

WILKINSON EL, BACKMAN H and HECHT HH. Cardiovascular and renal adjustments to a hypotensive agent (1-hydrazinophthalzine: CIBA Ba-5968, Apresoline). J Clin Invest 1952; 31: 872-879.

ZACEST R and KOCH-WESER J. Relation of hydralazine plasma concentration to dosage and hypotensive action. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 420-425.

Monographie de produit, APRESOLINE (chlorhydrate d'hydralazine injection)
20 mg/mL, numéro de contrôle 227648, SteriMax Inc., le 15 aout 2019.