

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AMATINE^{®*}

(chlorhydrate de midodrine)

Comprimés de 2,5, 5 et 10 mg

Vasopresseur

Shire Canada inc.
2250 Alfred-Nobel, Bureau 500
Ville Saint-Laurent, Québec
H4S 2C9

Date de préparation :
2003.07.17

Numéro de contrôle : 126680

*Amatine est une marque de commerce déposée
et employée sous licence de Shire U.S. Inc.
©2009 Shire Canada inc. Tous droits réservés.

Date de révision :
2009.03.20

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AMATINE**[®]
(chlorhydrate de midodrine)

Comprimés de 2,5, 5 et 10 mg

Vasopresseur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La midodrine est un bioprécurseur, c'est-à-dire que l'effet thérapeutique de la midodrine administrée par voie orale est dû et directement relié à sa conversion après absorption en desglymidodrine qui ne diffère de la méthoxamine sur le plan chimique que par l'absence d'un groupement méthyle sur le carbone α de la chaîne latérale.

La desglymidodrine est un stimulant des récepteurs α_1 -adrénergiques ayant peu d'effet sur les récepteurs β -adrénergiques cardiaques. Les actions de la desglymidodrine sur l'appareil cardio-vasculaire et autres systèmes organiques sont essentiellement identiques à celles d'autres stimulants des récepteurs α_1 -adrénergiques, notamment la phényléphrine ou la méthoxamine.

Les effets les plus évidents de la midodrine s'exercent sur l'appareil cardiovasculaire, à savoir une hausse des pressions systolique et diastolique, en orthostatisme, en position assise ou en décubitus, chez les sujets atteints d'hypotension orthostatique. Une heure après la prise de 10mg d'AMATINE (chlorhydrate de midodrine), la pression systolique en position debout se trouve augmentée de 15 à 30 mmHg; une certaine augmentation persiste pendant 2 à 3 heures de plus. L'augmentation de la tension artérielle est due presque entièrement à une augmentation de la résistance périphérique. AMATINE n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le pouls en position debout ou allongée chez les patients présentant une insuffisance d'origine autonome. AMATINE diminue légèrement le débit cardiaque et le débit sanguin rénal; il augmente le tonus du sphincter vésical interne et retarde l'évacuation de la vessie.

Pharmacocinétique

Après l'administration orale, la midodrine est rapidement et presque complètement absorbée; sa biodisponibilité absolue moyenne (sous forme de desglymidodrine) se chiffre à 93 %.

Après l'administration orale de 2,5 mg de midodrine en une dose unique chez 12 volontaires, la concentration maximale moyenne de midodrine inchangée est d'environ 10 ng/mL et survient après 20 à 30 minutes, avec une demi-vie plasmatique terminale de 0,4 à 0,5 heure. La concentration plasmatique moyenne du métabolite actif, la desglymidodrine, culmine au bout d'environ 1 heure, avec une demi-vie plasmatique d'environ 3 heures après l'administration orale de 2,5 mg de midodrine.

Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études métaboliques vraiment complètes, il semble que la déglycination de la midodrine en desglymidodrine a lieu dans plusieurs tissus et que les deux composés sont métabolisés partiellement par le foie. Ni la midodrine ni la desglymidodrine ne sont des substrats pour la monoamine-oxydase. La midodrine et la desglymidodrine sont toutes deux rapidement éliminées de l'organisme, surtout par le rein. La clairance rénale de la desglymidodrine est environ 385 mL/min, la plus grande partie, environ 80 %, étant éliminée par sécrétion active. On n'a pas étudié le mécanisme de la sécrétion active, mais il se pourrait qu'elle ait lieu par l'entremise d'un système de sécrétion des bases responsable de la sécrétion de plusieurs autres médicaments qui sont des bases (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). Près de 91 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 24 heures. Entre 40 et 60 % du matériel retrouvé dans l'urine est présent sous forme de desglymidodrine et environ de 2 à 5 %, sous forme de midodrine non métabolisée. Les produits de dégradation non identifiés n'excèdent pas 3,9 % du matériel urinaire. La midodrine traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

On peut utiliser AMATINE (chlorhydrate de midodrine) pour soulager les symptômes d'hypotension orthostatique chronique, dus à une insuffisance d'origine autonome chez les patients atteints des syndromes de Bradbury-Eggleston ou de Shy-Drager, du diabète sucré et de la maladie de Parkinson.

L'amorce du traitement à la midodrine ou l'augmentation de la posologie devrait s'effectuer sous surveillance médicale étroite, en milieu clinique surveillé (voir POSOLOGIE).

On n'a pas établi l'innocuité d'AMATINE chez les patients atteints d'hypotension orthostatique due à d'autres problèmes que ceux mentionnés ci-dessus et son utilisation dans ces cas n'est donc pas recommandée.

AMATINE peut entraîner une élévation marquée de la pression artérielle en décubitus. L'agent doit donc être utilisé uniquement chez les patients dont la vie est considérablement altérée malgré les soins cliniques habituels, notamment le traitement non pharmacologique, l'expansion du volume plasmatique et les modifications du mode de vie. L'emploi d'AMATINE dans le traitement de l'hypotension orthostatique symptomatique est basé essentiellement sur un changement d'un aboutissant substitut d'efficacité, une hausse de la pression systolique mesurée 1 minute après le redressement en position debout, un aboutissant substitut considéré comme correspondant probablement aux effets bénéfiques cliniques. Pour l'instant toutefois, les effets bénéfiques d'AMATINE, essentiellement une meilleure capacité à procéder à ses activités quotidiennes, n'ont pas été vérifiés.

CONTRE-INDICATIONS

La midodrine est contre-indiquée chez les patients atteints de :

- Hypertension;
- vasculopathie oblitérante ou spasmodique;
- cardiopathie organique sévère;
- maladie rénale aiguë;
- insuffisance rénale;
- rétention urinaire;
- hyperplasie de la prostate causant une vidange incomplète de la vessie;
- phéochromocytome;
- hyperthyroïdie ou thyrotoxicose;
- glaucome à angle fermé; ou
- hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit (voir COMPOSITION).

MISES EN GARDE

Hypertension en décubitus : La réaction indésirable la plus grave, associée à la midodrine, est une augmentation marquée de la tension artérielle en décubitus (hypertension en décubitus) qui, si elle est soutenue, peut provoquer un accident cérébrovasculaire, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque globale, une insuffisance rénale ou des problèmes similaires qui, seuls ou en association, peuvent entraîner la mort. Les symptômes d'hypertension en décubitus sont observés plus fréquemment au début du traitement à la midodrine et au cours du processus d'individualisation de la posologie. Il est essentiel de surveiller la tension artérielle en décubitus et en position assise chez les patients qui reçoivent la midodrine de façon continue.

La maîtrise de la tension artérielle en décubitus a été obtenue en ajustant la posologie de la midodrine, avec ou sans élévation de 45° de la tête du patient. Si l'hypertension en décubitus persiste, on doit arrêter le traitement à la midodrine et instituer immédiatement un traitement approprié (p. ex. phentolamine, un antagoniste spécifique de l'activité vasopressive de la midodrine).

On a observé de façon globale une hypertension systolique aux alentours de 200 mmHg chez environ 11,6 % des patients traités avec 10 mg d'AMATINE, dans 4 études cliniques contrôlées. On avait tendance à noter une pression systolique de ce niveau plus spécialement chez des patients présentant une tension artérielle relativement élevée avant le traitement (moyenne : 170 mmHg). On n'a pas d'expérience sur le traitement de patients présentant une pression systolique initiale en décubitus supérieure à 180 mmHg, étant donné que ces patients étaient exclus des études cliniques. L'emploi d'AMATINE chez ces patients n'est pas recommandé. L'emploi de midodrine augmente également la pression artérielle en position assise et il est donc essentiel de surveiller la tension en décubitus et en position assise chez les patients traités avec AMATINE (voir POSOLOGIE).

Pour limiter l'incidence de l'hypertension en décubitus, il faut suivre fidèlement les directives d'amorce du traitement à la midodrine (voir Posologie). On doit avertir les patients de signaler immédiatement tout symptôme d'hypertension en décubitus. Ces symptômes peuvent être : palpitations, bourdonnements d'oreilles, céphalées, vision brouillée, etc. En cas d'apparition de tels symptômes, le patient devrait arrêter le médicament et consulter son médecin traitant. Les patients qui continuent à avoir leur tension artérielle instable après stabilisation de leur état avec la midodrine devrait arrêter le traitement.

Bradycardie : La bradycardie peut survenir après l'administration de comprimés d'AMATINE, surtout en raison d'un réflexe vagal. On doit user de prudence si AMATINE est utilisée en même temps que des glucosides cardiaques (p. ex. digitaline), des agents psychopharmacologiques, des bêta-bloquants ou d'autres agents qui, directement ou indirectement, ralentissent la fréquence cardiaque. On doit avertir les patients qui développent une bradycardie de signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant une bradycardie (ralentissement du pouls, augmentation des étourdissements, syncope, palpitations) et de ne plus prendre de médicament jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

Arythmies cardiaques : AMATINE ne doit pas être administré en présence de tachyarythmie non corrigée.

PRÉCAUTIONS

Précautions d'ordre général : On doit évaluer le risque d'hypertension en décubitus et en position assise au début du traitement avec la midodrine. On peut souvent maîtriser l'hypertension en décubitus en ajustant la posologie de midodrine et/ou en empêchant le

patient de se mettre en décubitus total, c'est-à-dire en lui demandant de dormir avec la tête du lit élevée. On doit avertir le patient de signaler immédiatement tout symptôme d'hypertension en décubitus. Ces symptômes peuvent inclure palpitations, bourdonnements d'oreilles, céphalées, vision brouillée, etc. On doit avertir les patients d'arrêter immédiatement de prendre le médicament si l'hypertension en décubitus persiste. Il est important de surveiller les patients afin de déceler d'éventuelles complications consécutives à l'hypertension. Il est conseillé de toujours surveiller la tension artérielle et la fonction rénale des patients suivant un traitement par la midodrine à long terme.

Diabète sucré et/ou augmentation de la pression intraoculaire : On doit utiliser la midodrine avec précaution chez les sujets atteints d'hypotension orthostatique qui sont également atteints de diabète, ainsi que ceux qui ont des antécédents de troubles visuels qui prennent également de l'acétate de fludrocortisone, qui entraîne une augmentation de la pression intraoculaire et le glaucome. L'emploi de la midodrine chez des patients qui présentent un risque élevé ou sont atteints de glaucome ou d'une augmentation de la pression intraoculaire élevée, doit être évité ou faire l'objet d'une surveillance très étroite (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale : On n'a pas étudié la midodrine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme la desglymidodrine est éliminée par les reins et qu'on peut anticiper des taux sériques de l'agent plus élevés chez les insuffisants rénaux, on doit utiliser la midodrine avec précaution chez ces patients. Dans ces cas, on instaurera le traitement à une posologie maximale de 2,5 mg (voir POSOLOGIE) et on surveillera de près la tension artérielle de ces sujets. On devrait évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement à la midodrine et pendant le traitement au besoin (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : On n'a pas étudié la midodrine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On doit utiliser la midodrine avec précaution chez ces patients, étant donné que le foie joue un rôle dans le métabolisme de la midodrine. C'est pourquoi il est recommandé de mesurer les paramètres hépatiques avant d'amorcer le traitement par la midodrine et le faire périodiquement par la suite.

Rétention urinaire : La midodrine peut entraîner une augmentation du tonus sphinctérien vésical interne, ce qui peut mener à une rétention urinaire. La midodrine peut aussi affecter le trigone vésical, ce qui peut retarder le remplissage vésical. Les premiers signes de rétention urinaire se manifestent sur le plan clinique par un retard ou un changement de la fréquence de la miction. On doit dire au patient de signaler promptement toute indication de rétention urinaire possible (p. ex. retard ou fréquence de la miction) (voir CONTRE-INDICATIONS).

On doit se servir de la midodrine avec prudence dans les cas d'obstruction des voies urinaires, de vessie neurogène ou de problèmes semblables, car la midodrine et la desglymidodrine sont éliminées par les reins et une accumulation peut survenir dans de tels cas.

Pédiatrie : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de la midodrine chez l'enfant âgé de moins de 12 ans. Compte tenu du peu d'expérience acquise chez les enfants, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Grossesse : On n'a observé aucun effet tératogène au cours d'études animales. À des doses très élevées (20 mg/kg/jour), le médicament était toxique pour les mères et des pertes fœtales sont survenues. On ne dispose pas de données sur l'emploi de la midodrine chez la femme enceinte. Il est donc déconseillé d'utiliser le chlorhydrate de midodrine chez les femmes prévoyant d'avoir un enfant. On doit arrêter le traitement chez la femme enceinte dès la confirmation de sa grossesse.

Allaitement : On ignore si la midodrine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré chez les femmes qui allaitent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : L'effet de la midodrine à ce chapitre est négligeable. Cela dit, en cas d'étourdissements ou de sensation de vertige, il convient de faire preuve de prudence au volant d'un véhicule ou aux commandes de machines.

Épreuves de laboratoire : L'évaluation du patient devrait comprendre celle des fonctions rénale et hépatique avant l'amorce du traitement, et en cours du traitement, au besoin.

Interactions médicamenteuses : *Glucosides :* Administrés de façon concomitante avec la midodrine, les glucosides (p. ex., digitaline) peuvent aggraver ou précipiter la bradycardie, le bloc AV ou l'arythmie.

Agents sympathomimétiques et autres agents vasopresseurs : L'emploi de médicaments qui stimulent les récepteurs alpha-adrénergiques (p. ex. phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, phénylpropanolamine, dihydroergotamine, antidépresseurs vasopresseurs/sympathomimétiques, hormones thyroïdiennes ou inhibiteurs de la MAO) peut aggraver ou potentialiser les effets vasopresseurs de la midodrine. C'est pourquoi on ne doit pas utiliser la midodrine en concomitance avec des agents sympathomimétiques vasoconstricteurs et on doit aviser le patient de ne pas utiliser de médicaments en vente libre renfermant ces agents.

Agents sympatholytiques : Les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques comme la phentolamine, la prazosine, la doxazosine et le labétalol peuvent inhiber l'effet vasopresseur de la midodrine. L'emploi concomitant de midodrine et d'alphabloquants ou de bêtabloquants susceptibles d'abaisser la fréquence cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Corticostéroïdes : Les patients prenant des stéroïdes qui retiennent le sel (p. ex. fludrocortisone), avec ou sans addition de sel, peuvent éprouver un effet vasopresseur excessif à la suite d'un traitement à la midodrine, surtout en décubitus. On peut atténuer les risques d'effets hypertenseurs avec la midodrine en diminuant la dose de fludrocortisone ou en diminuant l'apport de sel avant d'amorcer le traitement à la midodrine. Les patients qui reçoivent de la midodrine en concomitance avec des minéralocorticoïdes ou des

glucocorticoïdes (p. ex., fludrocortisone) pourraient présenter un risque plus élevé de glaucome ou d'augmentation de la pression intraoculaire et doivent donc être surveillés de près.

Atropine : La midodrine peut amplifier ou potentialiser l'effet hypertensif de l'atropine.

Alcaloïdes de la rauwolfia : La présence d'alcaloïdes de la rauwolfia (résérpine) se traduit par une légère intensification des effets vasopresseurs de la midodrine.

Risque d'interactions médicamenteuses : Bien qu'on ne dispose pas de données expérimentales corroborant la situation, il semble que la clairance rénale élevée de la desglymidrodine (une base) soit due à une sécrétion tubulaire active par le système de sécrétion de bases également responsable de la sécrétion de médicaments comme la metformine, la cimétidine, la ranitidine, le procainamide, le triamtérène, la flécaïnide et la quinidine. Il pourrait donc exister un risque d'interactions médicamenteuses avec ces agents.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'AMATINE (chlorhydrate de midodrine) a été évaluée lors d'essais cliniques de phase III chez 938 patients atteints d'hypotension orthostatique symptomatique due à une défaillance autonome (syndrome de Bradbury-Eggleston, 26,7 %; syndrome de Shy-Drager, 17,8 %; maladie de Parkinson, 11 %; diabète sucré, 21,2 %; autres troubles, 23,3 %). De plus, 245 patients ont reçu AMATINE lors d'études à double insu contrôlées par placebo.

Dans les études contrôlées par placebo, on a signalé des réactions défavorables, toutes causes confondues, chez 40,4 % des patients recevant 10 mg t.i.d. de midodrine, par comparaison avec 18,6 % des sujets recevant un placebo.

Dans des études contrôlées par placebo, le taux d'abandon du traitement par les patients recevant 10 mg t.i.d. de midodrine en raison des réactions adverses, toutes causes confondues, a été de 15,8 % par comparaison avec 0 % chez les patients recevant un placebo. Les troubles urinaires, les réactions pilomotrices et l'hypertension en décubitus étaient les raisons plus habituelles de l'abandon prématuré de traitement à la midodrine.

Parmi les patients recevant la midodrine et chez qui on ne pouvait éliminer une relation causale, on a signalé un cas de réaction adverse grave, à savoir l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Les réactions défavorables les plus fréquentes (>2 %) lors des études contrôlées par placebo ont été l'hypertension en décubitus et en position assise, la paresthésie et le prurit, essentiellement du cuir chevelu, la chair de poule, les frissons, les mictions impérieuses, la rétention urinaire et les mictions fréquentes.

Le tableau suivant présente l'incidence de ces manifestations dans une étude clinique contrôlée par placebo de 3 semaines.

Effet indésirable	PLACEBO % des patients	MIDODRINE % des patients
Paresthésie ^a	4,5	18,3
Pilo-érection	0	13,4
Dysurie ^b	0	13,4
Prurit ^c	2,3	12,2
Hypertension en décubitus ^d	0	7,3
Frissons	0	4,9
Douleurs ^e	0	4,9
Éruption cutanée	1,1	2,4

^a Inclut paresthésie, paresthésie du cuir chevelu et hyperesthésie de la peau.

^b Inclut dysurie, augmentation de la fréquence urinaire, troubles de la miction, rétention urinaire (6 %), mictions impérieuses.

^c Inclut prurit du cuir chevelu (11 %).

^d Inclut aggravation de l'hypertension en décubitus (2,4 %).

^e Inclut douleurs abdominales et aggravation des douleurs.

Parmi les 938 patients traités lors des études contrôlées et non contrôlées, les réactions défavorables suivantes, toutes causes confondues, sont survenues soit dans plus de 0,5 % des cas soit moins souvent mais représentant un plus grand risque : asthénie, frissons, étourdissements, dyspepsie, dyspnée, problèmes capillaires, céphalées, hypertension, nausées, nervosité, douleurs, paresthésie, paresthésie du cuir chevelu, pilo-érection, vasodilatation, prurit, prurit du cuir chevelu, éruptions cutanées, hypertension en décubitus, rétention d'urine, mictions impérieuses.

La réaction défavorable risquant le plus d'être grave qui est associée au traitement à la midodrine est l'hypertension en décubitus. Les sensations de paresthésie, de prurit, de pilo-érection et de frissons sont des réactions pilomotrices associées à l'action de la midodrine sur les récepteurs alpha-adrénergiques des follicules pileux. Les sensations de miction impérieuses, la rétention et les mictions fréquentes sont dues à l'action de la midodrine sur les alpha-récepteurs du col de la vessie.

Anomalies des épreuves de laboratoire : On n'a pas noté de changements significatifs au point de vue clinique dans les résultats des épreuves de laboratoire.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés à la suite de l'utilisation de la midodrine :

Très fréquents (plus de 1 patient sur 10); fréquents (plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10); peu fréquents (plus de 1 patient sur 1000, mais moins de 1 patient sur 100); rares (plus de 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1000); très rares (moins de 1 patient sur 10 000)

Troubles psychiatriques : Peu fréquents : troubles du sommeil, insomnie

Troubles du système nerveux : Peu fréquents : agitation, excitabilité, irritabilité

Troubles cardiaques : Peu fréquents : bradycardie réflexe; rare : tachycardie

Troubles digestifs : Fréquents : brûlures d'estomac, stomatite

Troubles hépatobiliaires : Rares : anomalies de la fonction hépatique, élévations des taux d'enzymes hépatiques

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Fréquents : bouffées de chaleur, éruption cutanée

Troubles vasculaires : Fréquent : hypertension en décubitus (tension artérielle supérieure à 180/110 mmHg) avec des doses quotidiennes supérieures à 30 mg; peu fréquent : hypertension en décubitus (pression artérielle supérieure à 180/110 mmHg) avec des doses quotidiennes supérieures à 7,5 mg

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage avec AMATINE (chlorhydrate de midodrine) pourraient comprendre l'hypertension, la pilo-érection (chair de poule), une sensation de froid et la rétention urinaire. On a signalé 2 cas de surdosage avec la midodrine, chez des jeunes hommes dans les 2 cas. Un patient a ingéré des gouttes de midodrine, équivalant à 250 mg, et développé une pression systolique supérieure à 200 mmHg; il a été traité avec une injection i.v. de 20 mg de phentolamine et a quitté l'hôpital le soir même sans autre symptôme. L'autre patient a ingéré 205 mg d'AMATINE (41 comprimés à 5 mg) et a été découvert léthargique et incapable de parler, ne répondant pas à la voix, mais répondant aux stimuli douloureux, hypertendu et bradycardique. Un lavement gastrique a été réalisé et le patient était parfaitement remis le lendemain; il n'a présenté aucune séquelle.

On n'a pas déterminé les doses uniques qui pourraient entraîner des symptômes de surdosage ou pourraient menacer le pronostic vital. La DL_{50} orale est d'environ 30 à 50 mg/kg chez les rats, 675 mg/kg chez les souris et de 125 à 160 mg/kg chez les chiens.

Hormis le contrôle des fonctions vitales, le traitement général recommandé, basé sur la pharmacologie du médicament, inclut les vomissements provoqués et l'administration de médicaments alpha-sympatholytiques (p. ex. phentolamine, nitroprussiate, nitroglycérine). L'atropine peut provoquer une bradycardie ou des troubles de la conduction avec effet bradycardisant.

On peut éliminer la desglymidodrine par dialyse.

POSOLOGIE

Le traitement avec AMATINE (chlorhydrate de midodrine) devrait être amorcé sous surveillance médicale étroite, dans un environnement contrôlé comme un hôpital, une clinique ou un bureau médical. La tension artérielle (en décubitus et en position assise) devrait être prise toutes les heures au cours des 3 heures suivant la première et la deuxième dose d'un schéma posologique basé sur 3 prises quotidiennes. On adoptera la même approche quand on augmente la posologie.

Durant la période de surveillance médicale étroite, on devrait montrer au patient ou à un proche vivant avec le patient à mesurer la tension artérielle. On doit prendre la tension artérielle en position couchée et assise tous les jours pendant au moins un mois après l'amorce du traitement et 2 fois/semaine par la suite.

On doit interrompre l'administration de l'AMATINE (chlorhydrate de midodrine) et avertir aussitôt le médecin traitant si la tension artérielle, en n'importe quelle position, s'élève au-dessus de 180/100 mmHg.

La dose d'attaque usuelle est de 2,5 mg d'AMATINE 3 fois/jour. Des doses uniques de 2,5, 5 et 10 mg ont été employées avec succès. La plupart des cas sont maîtrisés avec 30 mg ou moins/jour, administrés en 3 ou 4 doses fractionnées. On peut donner AMATINE jusqu'à 6 fois/jour, mais sans dépasser une posologie quotidienne totale de 30 mg. Certains patients ont besoins d'une première dose matinale plus élevée que les doses ultérieures. Dans certains cas, AMATINE a été administrée 3 fois/jour selon le schéma posologique suivant : le matin (1 ou 2 heures avant le lever), au milieu de l'avant-midi et au milieu de l'après-midi. Pour diminuer les risques d'hypertension en décubitus, on peut recommander de ne pas prendre de midodrine après le repas du soir ou moins de 4 heures avant le coucher.

On ne doit maintenir le traitement avec AMATINE que chez les patients qui semblent présenter un soulagement symptomatique pendant le traitement initial.

La dose maximale recommandée ne doit pas excéder 30 mg/jour.

Enfants : On n'a pas étudié les posologies appropriées chez les enfants étant donné que les sujets de 18 ans ou moins étaient exclus des études cliniques.

Gériatrie : Les taux sanguins de midodrine et de desglymidodrine étaient similaires chez les patients de 65 ans et plus et chez les sujets de moins de 65 ans, ce qui suggère qu'un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients âgés, dans la mesure où leurs fonctions rénale et hépatique sont adéquates.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique : On doit utiliser la midodrine avec prudence et la dose d'attaque ne doit pas dépasser 2,5 mg chez ces sujets (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique).

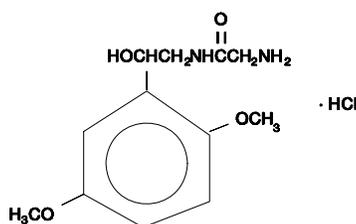
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : chlorhydrate de midodrine

Nom chimique : 2-amino-*N*-[2-(2,5-diméthoxy-phényl)-2-hydroxyéthyl]-monohydro-chloride,(±)-acétamide

Structure chimique :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₈N₂O₄HCl

Poids moléculaire : 290.74

Description : Poudre cristalline blanche sans odeur.

Solubilité dans l'eau : 9.3 g/100 mL

Solubilité dans le méthanol : 1.6 g/100 mL

pKa : 7.8 (0.3 % dans l'eau)

pH : 3.5 – 5.5 (5 % dans l'eau)

Point de fusion : 205-207°C

COMPOSITION

Chlorhydrate de midodrine 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg

dioxyde de silicone (haute dispersion)

AD&C jaune #6 sur substrat (5 mg seulement)

AD&C bleu #2 sur substrat (10 mg seulement)

cellulose microcristalline (Avicel PH 101)

amidon de maïs

talc

stéarate de magnésium

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 et 25 °C.

PRÉSENTATION

AMATINE est offert en comprimés blancs de 2,5 mg, en comprimés oranges de 5 mg, et en comprimés bleus de 10 mg. Les comprimés AMATINE 2,5 mg et 5 mg possèdent une ligne sécable sur un côté, et sont disponibles en formats de 50 et 100 fournis en bouteilles de verre ambré équipées de bouchons de plastique de type LDPE.

PHARMACOLOGIE

Études précliniques

Chez le rat, l'administration par voie intraduodénale de midodrine s'est révélée efficace à des doses de 2,5 mg à 20 mg/kg. La phentolamine (5 mg/kg, i.v.), un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, a inhibé la réponse vasopressive à la midodrine (5 mg/kg, i.v.). D'autres agents pharmacologiques, incluant le propranolol (5 mg/kg, i.v.), un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, et l'atropine (5 mg/kg, i.v.), un antagoniste parasymphatique, n'ont eu aucune influence sur la réponse vasopressive.

Chez le chat anesthésié, la midodrine (1 mg/kg, i.v.) et la desglymidodrine (250 µg/kg, i.v.) n'ont pas influencé de façon significative les effets du bêta-stimulant isoprénaline (0,4 µg/kg, i.v.) sur la tension systolique et diastolique, le rapport dp/dt, la fréquence cardiaque ou le débit sanguin fémoral.

La desglymidodrine (10^{-6} à 10^{-4} M) a causé une augmentation liée à la dose de la tension dans des segments isolés de l'artère fémorale et de la veine fémorale chez des chiens, tandis que la midodrine n'a eu aucun effet à des concentrations allant jusqu'à 10^{-3} M. Ces courbes de réponse ont été décalées parallèlement vers la droite par la phentolamine, signe d'un antagonisme compétitif.

Ni la midodrine ni la desglymidodrine n'ont influé sur le bronchospasme déclenché par l'acétylcholine chez les cochons d'Inde. Par ailleurs, ni l'un ni l'autre de ces agents n'a non plus exercé une action significative sur le SNC des souris.

Études cliniques

Dans les études chez l'être humain, la midodrine n'a pas modifié la glycémie ou l'urémie chez les patients hypotendus ni causé d'effets indésirables sur la tolérance au glucose, les lipides sériques, l'insuline ou l'acide urique chez les patients diabétiques. Durant un traitement de 3 semaines par la midodrine (20 mg par jour), on n'a constaté aucun effet sur les facteurs de coagulation, aucune activation de la fibrinolyse ni aucun effet sur le nombre ou la fonction des thrombocytes.

La midodrine a fait l'objet de quatre grandes études contrôlées de 4 semaines, 3 semaines, 4 jours et 1 jour, respectivement. Toutes les études étaient à répartition aléatoire, à double insu et menées auprès de patients souffrant d'hypotension orthostatique, quelle qu'en soit la cause, et de chutes de la tension systolique au passage de la position couchée à la position debout d'au moins 15 mmHg accompagnées au moins d'étourdissements/sensations de vertige modérées. Les patients présentant une hypertension préexistante en décubitus supérieure à 180/110 mmHg ont été systématiquement exclus de l'étude. Dans l'étude de 4 semaines réalisée auprès de 104 patients, la midodrine (10 mg) a provoqué une augmentation significative de la tension artérielle systolique en position debout se chiffrant à 22 mmHg (28 %) comparativement à 3 mmHg (4 %) pour le groupe placebo. La dose de 2,5 mg a

entraîné une hausse tensionnelle de 9 mmHg (14 %). Le pourcentage d'augmentation de la tension artérielle systolique pour toutes les doses de midodrine (2,5 mg, 5 mg et 10 mg) et pour les doses de 5 mg et de 10 mg réunies était significativement supérieur à celui obtenu avec le placebo, et la réponse à la dose était linéaire.

Dans une étude de 3 semaines menée auprès de 170 patients dont la plupart avaient déjà été traités par la midodrine, les patients ayant reçu la midodrine (10 mg 3 fois par jour, la dernière dose étant administrée au plus tard à 18 heures) présentaient une tension systolique en position debout de 1 minute significativement supérieure (d'environ 20 mmHg), 1 heure après la prise du médicament (les tensions artérielles n'ont pas été mesurées à d'autres occasions), pendant les 3 semaines de l'étude. Après la première semaine, les patients sous midodrine avaient obtenu de légères améliorations en ce qui concerne les scores relatifs aux étourdissements/sensations de vertige/instabilité et les évaluations globales, mais l'interprétation de ces effets a été rendue difficile par un taux élevé d'abandons précoces (environ 25 % vs 5 % pour le placebo). La tension artérielle en décubitus et en position assise a augmenté en moyenne de 16/8 et de 20/10 mmHg, respectivement.

Dans une étude à 4 permutations d'une durée de 4 jours sur le rapport dose-réponse, des doses uniques de 0 mg, 2,5 mg, 10 mg et 20 mg de midodrine ont été administrées à 25 patients. Les doses de 10 mg et de 20 mg ont produit des hausses de la tension systolique de 1 minute en station debout de l'ordre d'environ 30 mmHg après 1 heure; la hausse s'est maintenue partiellement pendant 2 heures après l'administration de la dose de 10 mg et pendant 4 heures après celle de 20 mg. La pression systolique en décubitus était de 200 mmHg chez 22 % des patients ayant reçu la dose de 10 mg et de 45 % chez ceux qui avaient pris la dose de 20 mg; les hausses tensionnelles se sont souvent maintenues pendant au moins 6 heures.

Dans une étude de 1 journée effectuée auprès de 70 patients, après la prise de midodrine en mode ouvert, les répondeurs connus à la midodrine ont reçu 10 mg de midodrine ou un placebo après 0, 3 et 6 heures. La tension systolique de 1 minute en station debout a augmenté d'environ 15 mmHg 1 heure après chaque dose et d'environ 12 mmHg, 3 heures après chaque dose; les tensions de 3 minutes en station debout ont également augmenté 1 heure, mais non 3 heures après la prise du médicament. On a noté des augmentations intermittentes du temps passé en station debout 1 heure après la dose, mais non 3 heures après la prise du médicament.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la midodrine se résume comme suit :

	DL ₅₀ mg/kg		
	Souris	Rat	Chien
Intraveineuse	107,7	17,69	---
Intrapéritonale	199,9	25,55	---
Sous-cutanée	196,6	30,18	---
Orale	675,0	32,90	126,0 – 159,0

Le modèle de toxicité est identique chez les trois espèces animales et se distingue par l'exophtalmie, l'horripilation, la dyspnée, la salivation et les spasmes tonico-cloniques.

Toxicité subaiguë

La midodrine a été administrée à des rats (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) à l'aide d'une sonde gastrique pendant une période maximale de 20 jours à raison de 5 mg, 10 mg et 20 mg/kg/jour. Des altérations du myocarde caractéristiques de celles produites par des agents sympathomimétiques et se traduisant par des foyers de fibres myocardiques dégénératives et une prolifération cellulaire du tissu conjonctif ont été observées sans qu'on puisse déterminer avec certitude leur relation avec la dose. Les femelles ayant reçu la midodrine par voie orale à raison de 5 mg, 10 mg et 20 mg/kg ont présenté une dégénérescence graisseuse dans la région entourant les lobes hépatiques, avec une diminution du contenu glycogénique; les mâles ont montré une augmentation du volume cellulaire hépatique sans accumulation graisseuse avec des cellules riches en glycogène. Ces altérations hépatiques étaient fonction de la dose.

Toxicité chronique

Des études de toxicité d'une durée de 6 mois ont été réalisées chez des rats et des chiens. Dans l'une de ces études, des rats Sprague-Dawley (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) ont reçu par voie orale 1 mg, 5 mg et 20 mg/kg de midodrine. Dans une deuxième étude, les rats (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) ont reçu une dose de 0,3 mg/kg par voie orale. On a observé une légère infiltration graisseuse dans le foie des rats mâles traités à raison de 5 mg/kg. Les variations dans le niveau des activités des enzymes hépatiques et plasmatiques ne suivaient aucun modèle permettant d'établir un lien direct avec la midodrine. Les études de toxicité chronique d'une durée de 6 mois effectuées chez des chiens (2 mâles et 2 femelles pour chacune des doses) recevant des doses pouvant aller

jusqu'à 12,5 mg/kg/jour ont montré une dégénérescence sporadique des fibres myocardiques accompagnées de lignées de fibrocytes dans le myocarde. Les épreuves d'exploration de la fonction hépatique sont demeurées dans les limites normales. L'horripilation et la mydriase, au début importantes et fonction de la dose, ont graduellement disparu après plusieurs semaines de traitement continu. Des vomissements ont été observés au cours des première et deuxième semaines de l'étude, sur une période de 1 à 5 jours. Dans une autre étude de toxicité chronique, des chiens (3 mâles et 3 femelles pour chacune des doses) ont reçu de la midodrine par voie orale à des doses allant jusqu'à 27 mg/kg/jour pendant 6 mois. La dose de 9 mg/kg/jour a initialement provoqué l'horripilation, la mydriase et des vomissements, qui se sont tous estompés au fil du temps. À la dose maximale de 27 mg/kg/jour, on a observé une sédation légère ou modérée qui a été associée à une diminution de l'apport alimentaire et à un gain de poids. On a également constaté une réduction significative du poids du cœur et de la rate, ainsi qu'une augmentation significative du poids des poumons, du foie et des reins.

Mutagénicité

Aucun cas de mutagénicité n'a été observé avec la midodrine, comme en témoignent les résultats du test d'Ames portant sur 5 souches de *Salmonella typhimurium* (jusqu'à 1 000 mg/boîte) ou le test du micronoyau chez des souris (jusqu'à 50 mg/kg; 5 mâles et 5 femelles par dose).

Études de reproduction

L'effet de la midodrine sur la fonction reproductrice a été évalué au moyen du test du gène létal dominant chez des souris CFLP mâles. La midodrine a été administrée par voie orale pendant 5 jours consécutifs à des souris mâles (20 pour chacune des doses) à raison de 9 mg, 27 mg et 81 mg/kg/jour. Deux jours après la fin du traitement, les souris ont été appariées pendant une semaine avec des femelles non traitées (120 pour chacune des doses). Le taux d'implantation fœtale, la taille de la portée et la mortalité post-implantation n'ont pas été affectés par le traitement. La midodrine a été administrée par gavage à des rats Sprague-Dawley (20 femelles pour chacune des doses) à des doses de 0,1 mg, 1,5 mg et 20 mg/kg/jour durant la période comprise entre le 6^e et le 15^e jours de la gestation. Le médicament n'a eu aucun effet sur la gestation ni sur le fœtus aux doses de 0,1 mg et 1,5 mg/kg/jour. À la dose de 20 mg/kg/jour, on a constaté des réductions significatives du taux de réabsorption et du poids corporel des fœtus. Les mères ont accusé des réductions significatives sur le plan de l'alimentation et de la vitesse de gain pondéral. L'effet du gavage oral à la midodrine aux doses de 0,1 mg, 1,5 mg et 20 mg/kg/jour effectué du 6^e au 18^e jour de gestation a été étudié chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (10 femelles par dose). Le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus étaient normaux aux deux doses les plus faibles. À la dose de 20 mg/kg/jour cependant, un taux de mortalité post-implantation de 88,2 % a été enregistré et le poids corporel des lapereaux mis bas était considérablement réduit. Les mères étaient ataxiques et leur consommation de nourriture ainsi que leur gain pondéral étaient significativement réduits.

Carcinogénicité

Des études à long terme effectuées chez des rats et des souris, auxquels on a administré des doses de 3 à 4 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée chez l'humain en mg/m², n'ont révélé aucun effet carcinogène lié à la midodrine.

RÉFÉRENCES

Bradbury S. and Eggleston C. Postural Hypotension : A Report of Three Cases. *American Heart Journal* 1925; 1 :73-86.

Jankovic J., Gilden J.L., Hiner B.C., Kaufmann H., Brown D.C., Coghlan C.H., Rubin M. and Fouad-Tarazi F.M. Neurogenic Orthostatic Hypotension : A Double-blind, Placebo-controlled Study with Midodrine. *Am. J. Med.* 1993;95(1) :38-48.

Kolassa N., Schutzenberger W.G., Wiener H. and Krivanek P. Plasma Level of the Prodrug Midodrine and Its Active Metabolite in Comparison with the Alpha-mimetic Action in Dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1979; 238(1) :96-104.

Low P.A., Gilden J.L., Freeman R., Sheng K.N. and McElligott M.A. Efficacy of Midodrine vs Placebo in Neurogenic Orthostatic Hypotension. A Randomized, Double-blind Multicenter Study. *JAMA* 1997;277(13) :1046-1051.

McClellan K.J., Wiseman L.R. et Wilde M.I. Midodrine. A Review of its Therapeutic Use in the Management of Orthostatic Hypotension. *Drugs Aging* 1998;12(1) :75-86.

McTavish D. et Goa K.L. Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989;38(5) :757-777.

Pittner H., Stormann H. and Enzenhofer R. Pharmacodynamic Actions of Midodrine, a New Alpha-adrenergic Stimulating Agent, and Its Main Metabolite, ST 1059. *Arzneim.-Forsch Drug Res.* 1976; 26(12) :2145-2154.

Pittner H. and Turneim K. Pulmonary and Systemic Circulatory Effects of Midodrine, a New Sympathomimetic and Its Metabolite, ST 1059. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1974; 207(1) :180-192.

Polinsky R.J., Kopin I.L., Ebert E.H., et al. Pharmacologic Distinction of Different Orthostatic Hypotension Syndromes. *Neurology* 1981; 31 :1-7.

Schirger A., Sheps S.G., Thomas J.E. and Fealey R.D. Midodrine. A New Agent in the Management of Idiopathic Orthostatic Hypotension and Shy-Drager Syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1981; 56 :429-433.

Shy G.M. and Drager G.A. A Neurological Syndrome Associated with Orthostatic Hypotension. Arch. Neurology 1960; 2 :511-527.

Thulesius O. Pathophysiological Classification & Diagnosis of Orthostatic Hypotension. Cardiology 1976; 61(Suppl. 1) :180-190.

Thulesius O., Gjores J.E. and Berlin E. Vasoconstrictor Effect of Midodrine, ST 1059, Noradrenaline, Etilefrine and Dihydroergotamine on Isolated Human Veins. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16 :423-424.

Wright R.A., Kaufmann H.C., Perera R., Opfer-Gehrking T.L., McElligott M.A., Sheng K.N. and Low P.A. A Double-blind, Dose-response Study of Midodrine in Neurogenic Orthostatic Hypotension. Neurology 1998;51(1) :120-124.

Zachariah P.K., Bloedow D.C., Moyer T.P., Sheps S.G., Schirger A. and Fealey R.D. Pharmacodynamics of Midodrine, and Antihypotensive Agent. Clin. Pharmacol. Ther. 1986; 39(5) :586-591.