

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DIXARIT**[®]

(comprimés de chlorhydrate de clonidine)

Norme Boehringer Ingelheim

COMPRIMÉS

0,025 mg

**STABILISATEUR VASCULAIRE POUR LE TRAITEMENT
DES BOUFFÉES DE CHALEUR DE LA MÉNOPAUSE**

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington (Ontario)
Canada L7L 5H4

Date de révision :
30 juillet 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 154426

Dixarit[®] est une marque déposée utilisée sous licence par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

N° CCDS : 0156-03

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR	24

Pr DIXARIT®

(comprimés de chlorhydrate de clonidine)

Norme Boehringer Ingelheim

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 0,025 mg	Lactose monohydraté, sucrose. <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) est indiqué pour le soulagement des bouffées de chaleur de la ménopause, particulièrement chez les patientes pour lesquelles une thérapie hormonale de remplacement n'est ni nécessaire ni désirable.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DIXARIT chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) est contre-indiqué chez les patientes ayant :

- une hypersensibilité connue au principe actif ou à tout autre ingrédient du produit. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- une bradyarythmie grave causée soit par la maladie du sinus ou un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré; souffrant d'un dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire.
- une maladie héréditaire rare pouvant être incompatible avec un excipient du produit (voir les sections FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT). Ce produit contient 67,4 mg de lactose par dose quotidienne maximum recommandée. Les patientes souffrant du trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, comme la galactosémie, ne devraient pas prendre ce produit.

Ce produit contient 81,5 mg de sucrose par dose quotidienne maximum recommandée. Les patientes souffrant du trouble héréditaire grave d'intolérance au fructose ne devraient pas prendre ce médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le retrait brusque de doses élevées de chlorhydrate de clonidine peut être suivi, dans certains cas, par un excès de catécholamines circulantes. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme, la captation tissulaire ou les effets vasopresseurs de ces amines (inhibiteurs de la monoamine-oxydase, antidépresseurs tricycliques et bêta-bloquants) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine à 0,025 mg) ne doit pas être confondu avec Catapres (chlorhydrate de clonidine à 0,1 mg et 0,2 mg). Catapres représente une teneur plus élevée du même ingrédient actif, le chlorhydrate de clonidine, et est utilisé pour traiter l'hypertension. Catapres est présenté sous forme de comprimés blancs à 0,1 mg et de comprimés orange contenant 0,2 mg de clonidine. Il faut cependant faire preuve de prudence avec les patientes recevant un traitement antihypertenseur en raison du risque d'un effet additif.

Les patientes effectuant des activités présentant des risques, telles que le fonctionnement de machines ou la conduite d'une voiture, devraient être averties de l'effet sédatif possible du chlorhydrate de clonidine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines). De même, une certaine prudence doit être observée lors de l'administration concomitante de DIXARIT et de sédatifs ou de tranquillisants ou de la consommation de boissons alcooliques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On devrait avertir les patientes de ne pas arrêter le traitement sans consulter leur médecin (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section sur la TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

Tension artérielle

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) peut exercer un effet hypotenseur, particulièrement à des doses élevées. Le traitement devrait être interrompu chez les patientes dont la tension artérielle diminue jusqu'à un niveau intolérable lorsqu'elles reçoivent DIXARIT.

Une augmentation excessive de la tension artérielle suivant l'arrêt du traitement par DIXARIT

peut être diminuée par l'administration intraveineuse de phentolamine.

Étant donné que des doses élevées de DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) peuvent abaisser la tension artérielle, ce médicament doit être administré avec prudence aux patientes souffrant d'insuffisance coronarienne grave, d'un infarctus myocardique récent, d'une maladie cérébro-vasculaire ou d'une insuffisance rénale chronique. DIXARIT doit être utilisé avec précaution chez les patientes atteintes de bradyarythmies légères à modérées telles qu'un rythme sinusal faible, ayant des problèmes d'irrigation cérébrale ou périphérique, de polyneuropathie et de constipation, et chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave.

Fréquence cardiaque

Selon la dose administrée, DIXARIT peut réduire la fréquence cardiaque et le pouls. Chez les patientes souffrant de maladies affectant le rythme et la conduction auriculo-ventriculaire du coeur, des arythmies ont été observées à l'administration de fortes doses.

Maladie cardiaque

L'utilisation de DIXARIT devrait faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave.

Autre

On a signalé, en de rares cas, un phénomène du type Raynaud à la suite de l'administration de doses plus élevées de clonidine parfois utilisées au cours du traitement de l'hypertension; il convient donc d'employer DIXARIT avec prudence chez les patientes atteintes de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

Ophtalmologique

Il a été démontré dans plusieurs études que le chlorhydrate de clonidine augmente, en fonction de la dose, l'incidence et la gravité de la dégénérescence rétinienne spontanée chez le rat albinos traité depuis six mois ou plus (voir TOXICOLOGIE). En raison de cette dégénérescence rétinienne, des examens ophtalmologiques ont été effectués chez 908 patients hypertendus avant l'instauration du traitement par chlorhydrate de clonidine, et périodiquement par la suite. Des 908 patients, 353 ont subi des examens sur une période de 24 mois ou plus. À l'exception de la sécheresse des yeux, aucune anomalie ophtalmologique imputable au médicament n'a été observée, et le chlorhydrate de clonidine n'a pas entravé la fonction rétinienne tel qu'il avait été démontré par des examens spécialisés dont l'électrorétinogramme et le papillotement maculaire.

On devrait aviser les patientes qui portent des verres de contact que le traitement par DIXARIT peut diminuer la capacité à produire des larmes.

Psychiatrique

Les patientes présentant des antécédents de dépression devraient faire l'objet d'une surveillance

étroite lorsque soumises à un traitement par la clonidine, car on a signalé des récives chez ces sujets prédisposés.

Rénal

La clonidine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans l'urine. Par conséquent, DIXARIT devrait être utilisé avec précaution chez les patientes présentant une insuffisance rénale. Une surveillance étroite de la tension artérielle est de mise.

Comme tout médicament éliminé principalement dans l'urine, des doses plus faibles se sont avérées souvent efficaces chez les patientes souffrant d'un certain degré d'insuffisance rénale. Pour les patientes présentant une défaillance ou une insuffisance rénale, l'évaluation périodique de l'azote uréique du sang est recommandée. Si, selon le médecin, le taux d'azote uréique du sang est trop élevé, l'administration du médicament devrait être interrompue.

Fonction sexuelle et reproduction

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'effet de la clonidine sur la fertilité humaine. Des études non cliniques menées avec la clonidine ont toutefois déterminé que la clonidine avait un effet indésirable sur la fertilité de rates (voir TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Par conséquent, l'utilisation du chlorhydrate de clonidine durant la grossesse n'est pas recommandée. En cas d'utilisation accidentielle du chlorhydrate de clonidine durant la grossesse, une surveillance étroite de la santé de la mère et de l'enfant est recommandée. Il n'existe aucune expérience adéquate sur les effets à long terme d'une exposition prénatale au chlorhydrate de clonidine. La clonidine traverse la barrière du placenta et peut réduire la fréquence cardiaque du fœtus. De plus, une augmentation passagère de la tension artérielle post partum chez le nouveau-né ne peut être exclue.

Des études non cliniques ont démontré que le chlorhydrate de clonidine exerçait des effets indésirables sur la toxicité reproductive à des doses inférieures à la dose administrée sur le plan clinique (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : La clonidine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe toutefois pas suffisamment de données sur l'effet sur le nouveau-né. Par conséquent, l'emploi de DIXARIT durant l'allaitement n'est pas recommandé.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DIXARIT chez les enfants n'ont pas été établies.

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Aucune étude sur les effets de la clonidine sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

n'a été effectuée. Cependant, on devrait aviser les patientes qu'elles pourraient ressentir des effets indésirables tels que des étourdissements, une somnolence et un trouble d'accommodation durant le traitement par DIXARIT. Par conséquent, la prudence est de mise lors de la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patientes ressentent les effets secondaires susmentionnés, elles devraient éviter d'effectuer des tâches possiblement dangereuses comme conduire ou utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La majorité des réactions indésirables associées à l'emploi de DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) sont de nature bénigne et tendent à diminuer lorsque le traitement est poursuivi.

Des données cliniques et des données obtenues après la commercialisation du produit ont permis de dresser une liste de réactions indésirables. L'information présentée dans cette section est tirée de 22 études cliniques publiées entre 1968 et 1985. Ces études ont été menées auprès de 640 patientes ayant reçu du chlorhydrate de clonidine. Les effets indésirables suivants ont été observés avec le traitement par DIXARIT.

Troubles endocriniens :

Gynécomastie

Troubles psychiatriques :

Confusion, troubles de la perception, dépression, hallucinations, baisse de la libido, cauchemars, troubles du sommeil

Troubles du système nerveux :

Étourdissements, maux de tête, paresthésie, somnolence

Troubles oculaires :

Trouble de l'accommodation visuelle, réduction des sécrétions lacrymales

Troubles cardiaques :

Bloc auriculo-ventriculaire, bradyarythmie, bradycardie sinusale

Troubles vasculaires :

Hypotension orthostatique, phénomène de Raynaud, baisse de la tension artérielle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Sécheresse nasale

Troubles gastro-intestinaux :

Pseudo-obstruction colique, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, douleur des glandes salivaires, vomissements, crampes, fréquence plus élevée de caries dentaires

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
Alopécie, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Troubles du système reproducteur et troubles mammaires :
Dysfonction érectile

Troubles généraux et réactions au site d'administration du médicament :
Fatigue, malaise, somnolence, douleur musculaire ou articulaire

Tests et examens :
Élévation de la glycémie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau proviennent soit de rapports d'interactions médicamenteuses ou d'études de cas, ou portent sur des interactions possibles dues à l'intensité et à la gravité prévues de l'interaction.

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
Autres antihypertenseurs tels que diurétiques, vasodilatateurs, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'ECA, sauf les alpha ₁ -bloquants		L'administration concomitante peut intensifier la baisse de la tension artérielle causée par la clonidine.	
Bêta-bloquants et/ou glucosides cardiotoniques		L'administration concomitante peut abaisser davantage la fréquence cardiaque (bradycardie) ou causer une dysrythmie (bloc auriculo-ventriculaire) dans certains cas isolés.	
Inhibiteur des récepteurs bêta		La possibilité que l'administration concomitante puisse causer ou intensifier des troubles vasculaires périphériques ne peut être exclue.	

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs tricycliques ou neuroleptiques ayant des propriétés d'inhibition des récepteurs alpha		L'administration concomitante peut réduire ou éliminer l'effet antihypertenseur de la clonidine et provoquer ou aggraver des troubles de la régulation orthostatique. L'administration concomitante d'amitriptyline et du chlorhydrate de clonidine accentue la manifestation de lésions cornéennes chez les rats (voir TOXICOLOGIE).	Si le chlorhydrate de clonidine est administré en association avec des antidépresseurs tricycliques, une augmentation de la dose de DIXARIT pourrait être nécessaire.
Substances ayant des propriétés d'inhibition des récepteurs alpha ₂ , comme la phentolamine		L'administration concomitante peut éliminer les effets de médiation des récepteurs alpha ₂ de la clonidine fonction de la dose.	
Amines sympathomimétiques, indométhacine et possiblement d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens		L'administration concomitante peut réduire les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de clonidine. Les substances qui augmentent la tension artérielle ou causent une rétention du Na ⁺ et de liquide, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, peuvent réduire l'effet thérapeutique de la clonidine.	La patiente devrait être surveillée de près afin de vérifier si l'effet désiré est obtenu.
Alcool, barbituriques ou autres sédatifs		Le chlorhydrate de clonidine peut intensifier les effets dépressifs du SNC.	
Médicaments qui		L'interruption du	La prudence est de

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
influencent le métabolisme, le captage tissulaire ou les effets presseurs des catécholamines (inhibiteurs de la MAO (monoamine-oxydase), antidépresseurs tricycliques et bêta-bloquants, respectivement)		traitement par chlorhydrate de clonidine peut causer un excès de catécholamines circulantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	mise lors de l'administration concomitante de ces médicaments.
Méthylphénidate	Popper CW, 1995 (22) (Voir RÉFÉRENCES)	L'administration concomitante avec la clonidine a entraîné des réactions indésirables graves, dont la mort, chez des enfants souffrant d'un trouble hyperactif avec déficit de l'attention (THADA).	

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-tests de laboratoire

De rares cas d'élévation de la glycémie ont été observés dans des études cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause est 0,05 mg de DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) deux fois par jour. Si un soulagement n'est pas obtenu après deux à quatre semaines de traitement, celui-ci devrait être interrompu et la patiente devrait être réévaluée.

On devrait tenter une interruption du traitement à des intervalles de trois à six mois pour réévaluer les symptômes ménopausiques.

Une agitation, des palpitations, une élévation rapide de la tension artérielle, une nervosité, des

tremblements, des maux de tête ou des nausées ont été signalés par suite de l'interruption soudaine du traitement prolongé par doses élevées de DIXARIT. Lorsque le traitement par DIXARIT doit être interrompu, le médecin devrait diminuer graduellement la dose pendant 2 à 4 jours.

Omission de dose

Si les patientes oublient de prendre une dose de DIXARIT, elles devraient prendre la dose oubliée dès que possible, puis reprendre l'horaire habituel.

Administration

Les comprimés devraient être avalés en entier avec de l'eau.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage au chlorhydrate de clonidine sont dus à une dépression sympathique généralisée et comprennent la constriction pupillaire, l'hypotension, l'hypothermie, la bradycardie, la léthargie, l'irritabilité, la faiblesse, la somnolence y compris le coma, la baisse ou l'absence de réflexes, le vomissement et l'hypoventilation. À l'administration de fortes doses excessives, des troubles de conduction cardiaque réversibles ou d'arythmies, le coma, une dépression respiratoire y compris l'apnée, les crises convulsives et l'hypertension transitoire ont été signalés.

Chez une patiente ayant ingéré 100 mg de chlorhydrate de clonidine, les taux plasmatiques de clonidine observés étaient de 60 ng/mL (après une heure), 190 ng/mL (après 1,5 heure), 370 ng/mL (après deux heures) et 120 ng/mL (après 5,5 et 6,5 heures). La patiente a présenté une hypertension initiale, puis une hypotension, une bradycardie, une apnée, des hallucinations, un coma vigile et des extrasystoles ventriculaires. La patiente s'est complètement rétablie à la suite d'un traitement intensif.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoisons de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) réduit la réaction des vaisseaux sanguins périphériques aux stimuli vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Le chlorhydrate de clonidine, le principe actif, est un agoniste α -adrénergique ayant quelques effets antagonistes sur les récepteurs α -adrénergiques.

Le traitement par DIXARIT s'est révélé efficace à réduire la fréquence, la gravité et la durée des

crises de bouffées de chaleur du syndrome ménopausique. Le progrès thérapeutique au début du traitement est graduel, de même que le retour des symptômes après l'interruption du médicament.

DIXARIT n'apportera pas de correction ni de soulagement aux changements ménopausiques causés par des déficiences hormonales.

La clonidine stimule les récepteurs alpha-adrénergiques du tronc cérébral, entraînant une diminution du débit sympathique au niveau du système nerveux central et, par le fait même, une diminution de la résistance périphérique, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire demeurent virtuellement inchangés.

Chez l'humain, des études sur l'administration à court terme de chlorhydrate de clonidine ont démontré une diminution modérée (15 à 20 %) du débit cardiaque en décubitus dorsal sans pour autant modifier la résistance périphérique. En position semi-redressée (45° d'inclinaison), on observe une diminution moins importante du débit cardiaque et une baisse de la résistance périphérique. Au cours du traitement prolongé, le débit cardiaque a tendance à revenir à la normale, alors que la résistance périphérique demeure réduite.

Un ralentissement de la fréquence cardiaque a été observé chez la plupart des patientes recevant de la clonidine, mais le médicament ne modifie pas la réponse hémodynamique normale à l'effort.

D'autres études auprès de patientes ont révélé une diminution de l'activité rénine plasmatique, de l'excrétion d'aldostérone et des catécholamines, mais la relation de cause à effet exacte de ces actions pharmacologiques sur l'effet antihypertenseur n'a pas été complètement élucidée.

La clonidine stimule grandement la libération de l'hormone de croissance chez les enfants et les adultes, mais son utilisation prolongée ne produit pas d'élévation chronique de l'hormone de croissance.

Pharmacodynamie

DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) agit relativement vite. La tension artérielle de la patiente s'abaisse dans les 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose orale, et l'effet maximum survient en 2 à 4 heures

Chez l'humain en décubitus, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale. En position debout, on remarque une diminution constante de la résistance vasculaire rénale.

Pharmacocinétique

Absorption : La concentration plasmatique de DIXARIT atteint son niveau maximum après environ 3 à 5 heures. Chez l'humain, un taux plasmatique important (0,20 µg % de clonidine) peut encore être décelé une heure après l'administration orale d'une dose unique de 390 µg.

Distribution : La clonidine est liée à 30-40 % aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : Environ 50 % de la dose absorbée est métabolisée dans le foie. On a décelé chez l'humain quatre métabolites différents.

Élimination : Par suite d'une administration orale, environ 40 à 60 % de la dose absorbée est récupérée dans l'urine sous forme de médicament inchangé après 24 heures. La clonidine est excrétée dans le lait maternel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent). Il n'existe toutefois pas suffisamment de données sur l'effet sur le nouveau-né.

La demi-vie d'élimination terminale varie entre 5 et 25,5 heures, mais la demi-vie peut augmenter jusqu'à 41 heures chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Chez les humains, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans l'urine et environ 22 % dans les selles.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés DIXARIT devraient être conservés à la température de la pièce (15 à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Comprimé à 0,025 mg : comprimé dragéifié bleu, rond, biconvexe.

Composition

Le comprimé DIXARIT (chlorhydrate de clonidine) renferme du chlorhydrate de clonidine et les ingrédients inactifs suivants : CaHPO₄, indigosulfonate de sodium, lactose monohydrate (fin), stéarate de magnésium, amidon de maïs séché, povidone, silice colloïdale anhydre, amidon soluble.

Le comprimé dragéifié DIXARIT renferme : gomme arabique, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, indigosulfonate de sodium, macrogol 6000, povidone, sucrose, talc, dioxyde de titane.

Conditionnement

Les comprimés DIXARIT à 0,025 mg sont offerts dans des flacons en plastique blanc de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

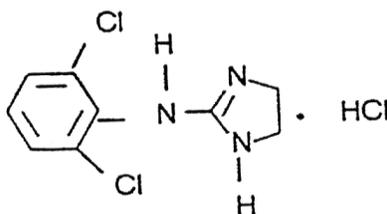
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de clonidine

Nom chimique : chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_9H_9N_3Cl_2 \cdot HCl$ (266,56)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de clonidine est une poudre cristalline blanche, inodore, au goût amer. Il est soluble dans l'eau et l'alcool, et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH d'une solution aqueuse à 10 % se situe entre 3 et 5.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Chez toutes les espèces examinées, la résorption intestinale de la clonidine est bonne. Chez le chien, des taux plasmatiques peuvent être décelés une heure après l'administration d'une dose orale de 0,52 mg/kg, et le taux maximal est atteint dans les 4 à 8 heures après son administration. Chez l'humain, un taux plasmatique important (0,20 $\mu\text{g} \%$ de clonidine) peut encore être décelé 1 heure après l'administration orale d'une dose unique de 390 μg . La clonidine étant liée à 50 % environ, ceci reflète un taux plasmatique libre. Chez l'humain et le singe, les taux plasmatiques maxima sont atteints après 3 heures et diminuent progressivement pour atteindre une demi-vie de 20 heures. L'élimination diminue après 24 heures, et n'est entièrement obtenue qu'après 5 jours.

Chez les rats, les taux organiques de chlorhydrate de clonidine sont nettement supérieurs à

ceux dans le sang. La répartition au niveau du coeur, des poumons, du foie, de la rate, des testicules, du cerveau, des surrénales, du tissu adipeux et des muscles, reste la même après l'administration orale ou intraveineuse. Après l'administration orale, la plus forte concentration de clonidine se retrouve dans les reins et le tractus gastro-intestinal; toutefois, après 48 heures, il n'en reste que d'infimes quantités. Le taux de clonidine dans les glandes lacrymales et parotides est très élevé (40 fois plus élevé que le taux sanguin).

Le liquide céphalo-rachidien contient seulement 50 % de la concentration en clonidine dans le plasma; cette teneur peut être interprétée comme une manifestation d'affinité pour le tissu cérébral. La distribution globale de la clonidine dans le cerveau permet de supposer une plus grande affinité pour les structures du système noradrénergique que pour celles du système aminergique.

Chez le rat, on a décrit le trajet entéro-hépatique de la clonidine. Durant les 24 à 48 premières heures, une proportion pouvant atteindre 24 % d'une dose orale est éliminée dans la bile.

Chez le chien et le singe, une grande partie (90 à 95 %) de la dose de clonidine administrée est métabolisée, tandis que chez l'humain cette transformation est moins complète. Chez le chien, 48 heures après l'administration du médicament, une proportion pouvant atteindre 80 % de la clonidine marquée est éliminée dans l'urine et 18 % dans les selles. Chez l'humain, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans l'urine et environ 22 % dans les selles. Après 24 heures, 58 % de la concentration retrouvée dans l'urine chez l'humain consiste en clonidine non transformée; après 48 heures, ce taux s'abaisse à 44 %. On a décelé chez l'humain 4 métabolites différents.

Effets sur le système cardiovasculaire

La clonidine exerce deux actions opposées sur le système cardiovasculaire. En tant que alpha-sympathomimétique, elle produit un effet vasoconstricteur, mais comme elle ne semble pas stimuler les bêta-récepteurs, elle n'influe pas directement sur le coeur. Son action inhibitrice très puissante sur les décharges spontanées des structures sympathiques du système nerveux central tend à diminuer la résistance périphérique et le débit cardiaque. De plus, il y a lieu d'admettre une action parasympathique, car la phentolamine ou la réserpine abolissent l'effet hypotensif mais réduisent seulement la bradycardie produite par la clonidine, tandis que tant l'hypotension que la bradycardie accusent une diminution après l'administration d'atropine.

La clonidine ne produit aucune inhibition sur les fibres ganglionnaires et postganglionnaires; elle ne bloque pas les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques; elle n'agit pas sur les récepteurs pneumogastriques et n'affecte pas les réserves tissulaires de catécholamines.

La clonidine, administrée par voie intraveineuse à différentes espèces animales à des doses variant de 1-100 µg/kg, comme telle ou sous forme de préparations expérimentales, provoquent une variation biphasique au niveau du système cardio-vasculaire : (a) initialement, une hausse momentanée de la pression artérielle immédiatement suivie d'une (b)

chute durable.

- (a) L'effet hypertenseur passager présente les caractéristiques suivantes : (1) il n'est pas annulé par l'administration préalable de réserpine; (2) il est neutralisé par l'administration préalable de phentolamine; (3) il est diminué par l'administration de cocaïne; (4) il est préservé chez l'animal amyélé, décérébré, décapité, énervé, ayant subi une sympathectomie, une vagotomie, une stellectomie ou une déafférentation des récepteurs sino-carotidiens; et (5) il s'accompagne de bradycardie.

En outre, la clonidine exerce une action vasoconstrictrice directe sur les organes isolés. Dans des épreuves intéressantes sur la musculature lisse de lapin isolée (utérus non gravide, intestin grêle et vaisseaux sanguins auriculaires), la clonidine semble rivaliser avec l'adrénaline et produit les mêmes effets.

Contrairement à la vasoconstriction initiale entraînée par la guanéthidine et le brétylium, la clonidine n'altère pas la synthèse, le dépôt ni la libération de catécholamines des terminaisons nerveuses. La clonidine exerce une action moins dépressive que la guanéthidine sur les réactions tensionnelles réflexes, comme le montrent la préservation du réflexe de plongeon chez le canard et l'absence de tout effet tensionnel chez le chien placé en position verticale. Cependant, la clonidine augmente de façon appréciable la bradycardie réflexe, provoquée par l'hypotension, chez le chien (pontage coeur-poumons complet); cet effet est aboli après l'ablation du ganglion étoilé et l'opération de Dragstedt.

On constate de la bradycardie après une administration i.v. de 5 µg/kg chez les animaux de laboratoire, mais l'énervation totale du coeur annule toute bradycardie après des administrations i.v. de doses pouvant atteindre 1 mg/kg. Cependant, de très fortes doses de clonidine produisent un effet dépressif direct sur le myocarde.

- (b) L'action hypotensive prolongée, durable de la clonidine est fonction de la dose et présente les caractéristiques suivantes :
- (1) elle est inhibée par l'administration préalable de réserpine ou de phentolamine; (2) elle est absente chez l'animal amyélé, énervé ou décapité; (3) elle est provoquée par l'injection de doses infimes (ne dépassant même pas 1/100 de la dose intraveineuse), administrées directement dans le SNC (injection dans la citerne cérébello-médullaire, l'hypothalamus ou le ventricule, ou encore perfusion dans l'artère vertébrale); et (4) elle s'accompagne d'une bradycardie, persistant pendant toute la réaction tensionnelle à la clonidine.

La clonidine diminue le débit cardiaque chez le chien et le lapin. Apparemment, cette propriété n'est pas attribuable à un effet inotrope négatif direct sur le muscle cardiaque, ni à une action locale sur le centre cardiaque d'automatisme; elle ne constitue pas non plus une réaction réflexe à une modification de la tension artérielle. Elle découle apparemment d'une diminution de l'influx nerveux sympathique vers le coeur ou de la dilatation veineuse générale produite par le médicament. Cette modification du débit cardiaque persiste après une vagotomie.

La clonidine a pour effet de ralentir l'activité neuronique dans le système nerveux sympathique, ou, du moins, de modifier les caractéristiques des décharges sympathiques, bloquant les mécanismes cardioaccélérateurs et vasoconstricteurs du bulbe. Chez différentes espèces animales, l'activité des nerfs sympathiques (pré ou postganglionnaires) au niveau des reins, du diaphragme, du cou, des viscères et du cœur, diminue rapidement après l'administration de clonidine et finit par disparaître. La clonidine n'affecte pas tous les influx nerveux sympathiques au même degré, le nerf cardiaque étant relativement moins touché. Cette action est fonction de la dose : sa durée égale celle de l'hypotension et de la bradycardie, et elle est préservée après vagotomie ou après suppression des influx afférents des chimio- et barorécepteurs.

Si l'inhibition du tonus sympathique spontané se révèle très marquée, son action sur les décharges provoquées par excitation réflexe ou centrale l'est beaucoup moins, surtout si l'on utilise la stimulation infra- ou supramaximale à basse fréquence. La baisse du tonus sympathique n'est pas attribuable à un blocage adrénérgique, car de faibles doses de clonidine potentialisent et allongent l'effet tensionnel de l'adrénaline et prolongent la réaction à la noradrénaline.

La modification biphasique de la tension artérielle va de pair avec une hausse prononcée, puis une chute de la résistance périphérique totale. La réduction remarquable de la résistance périphérique totale, obtenue chez le lapin non anesthésié après une injection intraveineuse unique de clonidine, est maintenue, même lorsque l'action du système nerveux autonome avait été préalablement inhibée par l'administration de phénoxybenzamine, de propranolol et d'atropine; ceci démontre que la clonidine pourrait exercer également une action vasodilatatrice périphérique directe outre son effet sur le SNC et son action sympathomimétique périphérique, particulièrement lorsqu'il y a réduction de l'activité sympathique au repos. Chez le chien, on observe une diminution de l'irrigation sanguine au niveau de la peau et des muscles striés pendant la phase hypertensive transitoire initiale; par contre, on constate une augmentation de la circulation coronarienne, indiquant soit un degré moindre de vasoconstriction comparativement aux autres territoires vasculaires, soit une vasodilatation.

La phase hypotensive est habituellement accompagnée d'une hausse de la capacité circulatoire. On note une modification parallèle du débit sanguin local dans la circulation périphérique; la résistance vasculaire dans la peau et la musculature striée diminue, alors que les vaisseaux au niveau cérébral, pulmonaire, rénal et splanchnique réagissent de diverses façons. On a pu constater une baisse de la résistance vasculaire coronarienne lors de la préparation au pontage cœur-poumon chez le chien avec séparation de la circulation générale et coronarienne du sang perfusé, même quand la constance du rythme cardiaque est maintenue.

Effets sur la réactivité vasculaire

Chez le chat, l'administration orale de clonidine aux doses de 10 µg/kg/jour durant quatre semaines ou de 20 µg/kg/jour pendant sept jours a produit une diminution de la réactivité des

vaisseaux sanguins aux stimuli des vasoconstricteurs ou des vasodilatateurs. Les substances à action vasopressive, administrées sous anesthésie générale, ont été les suivantes : l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprénaline et l'angiotensine.

Chez le rat conscient, l'administration intraveineuse d'angiotensine, de norépinéphrine, et de vasopressine produit une réduction de la réactivité vasculaire. Ces mêmes effets furent également observés par l'administration i.m. de clonidine à des doses uniques de 1, 3 ou 10 µg/kg aussi bien avant ou après un blocage ganglionnaire que sept jours après l'administration i.m. de 20 µg/kg de clonidine.

Effets sur les reins, l'hémodynamique et le bilan sodique

Au cours d'essais chez le chien, l'administration à court terme de clonidine par voie intraveineuse ou en perfusion dans l'artère rénale réduit le débit sanguin et diminue l'élimination du sodium. Cependant, l'administration intraveineuse ou intrapéritonéale de clonidine chez le rat accroît la diurèse et entraîne une augmentation qui est fonction de la dose, dans l'élimination des ions inorganiques, leur composition relative restant inchangée.

Chez l'humain en décubitus, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale. En position debout, on remarque une diminution constante de la résistance vasculaire rénale.

Chez l'animal, l'administration à court terme du médicament provoque une augmentation de la résistance vasculaire rénale, proportionnellement à la dose administrée, sans toutefois modifier le taux de filtration glomérulaire. Ces effets sont en corrélation avec une augmentation de la réabsorption sodique au niveau tubulaire.

Des expériences cliniques ont démontré qu'une certaine rétention sodique ainsi qu'un léger gain pondéral peuvent survenir durant les 3 ou 4 premiers jours d'un traitement antihypertenseur au chlorhydrate de clonidine. Cette période initiale révolue, le sodium est de nouveau éliminé et le poids revient à la normale au cours d'un traitement continu. De telles variations passagères dans le bilan sodique sont d'ordinaire sans conséquence et peuvent être entièrement éliminées grâce à l'administration concomitante d'un diurétique.

Effets sur le système nerveux central

Chez le chat et le chien, des expériences de courte durée ont démontré que la clonidine administrée par voie i.v. exerce un effet sédatif, fonction de la dose; chez le rat, on note une diminution de la curiosité ainsi qu'une inhibition de l'agressivité à la douleur, et ceci à des doses inférieures ou égales à celles qui produisent une hypotension.

Chez la souris, des doses allant de 1 à 5 mg/kg causent une exophtalmie, de l'horripilation et des tremblements intenses, et une dose de 10 mg/kg entraîne une agressivité marquée, suivie d'une hypoactivité et d'une réduction de la motilité spontanée. Le comportement d'évitement conditionné chez le cobaye et le rat est inhibé par la clonidine, tandis que le poussin perd le réflexe de redressement. De très faibles doses (0,02 µg/kg) provoquent le sommeil chez le

poussin; la profondeur et la durée du sommeil - qu'il soit provoqué par le chloral ou le barbital, ou encore naturel - sont potentialisées par la clonidine chez le rat, la souris et le chat. Administrée par voie intraveineuse, la clonidine produit un EEG de repos typique chez le lapin. Chez le chat, l'EEG présente une synchronisation, des ondes plus lentes et une diminution des ondes rapides.

Chez la souris, le médicament exerce une action analgésique, puisqu'elle inhibe la réaction habituelle de défense et de fuite. À très fortes doses, on observe une anesthésie locale. Cet effet se rapproche de celui de la procaine, comme le démontrent les études électrophysiologiques sur les potentiels d'action intracellulaire, la résistance anesthésique membranaire et le seuil d'excitation des récepteurs de distention de l'écrevisse. L'effet anesthésique local de la clonidine sur la cornée du lapin, semble plus importante que celui de la tétracaïne.

Effet sur la salivation et la sécrétion gastrique

Chez le chien, la clonidine réduit de façon considérable la salivation par réflexe conditionné, mais n'affecte pas la salivation produite par la pilocarpine ou par stimulation de la corde du tympan. Selon toute probabilité, le médicament exerce une action centrale, sur les centres nerveux gouvernant la salivation, et non pas périphérique. Administrée par voie i.v., la clonidine inhibe la sécrétion gastrique et réduit l'acidité gastrique chez le rat, protégeant ainsi contre les ulcères provoqués par la tension nerveuse ou la réserpine et contre l'hémorragie gastrique, mais elle reste sans effet dans le cas d'ulcères d'origine histaminique ou sérotonique.

Effet sur le métabolisme

L'administration intraveineuse de clonidine accroît l'accumulation, la période de vie et le métabolisme du glucose chez le rat et diminue son oxydation. On ne signale aucune modification dans les réserves musculaires de glycogène, mais une baisse des taux de glycogène hépatique. On a constaté une hyperglycémie, fonction de la dose, chez des chats recevant de la clonidine (une perfusion de 10 µg/kg dans les artères vertébrales provoque un taux supérieur de 30 % à celui que l'on observe chez le groupe témoin), mais cet effet est moins prononcé chez les animaux surrénalectomisés.

Le lapin n'accuse une hyperglycémie qu'à des doses massives. Chez les rats normaux et à jeun, on constate une hausse des taux plasmatiques de glucose après l'administration de clonidine par différentes voies. La clonidine ne modifie pas le taux plasmatique des acides gras libres, mais, à très fortes doses, augmente les taux de rénine plasmatique du rat.

Bien qu'une forte dose unique de clonidine affecte la transformation du glucose, probablement en raison des effets adrénérgiques temporaires décrits plus haut, le glucose est métabolisé sans entrave pendant un traitement prolongé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale de clonidine était de 465 mg/kg chez le rat et de 206 mg/kg chez la souris.

Chez la souris, la DL₅₀ en 24 heures après l'administration i.v. est de 17,6 mg/kg; chez le chien, elle dépasse 30 mg/kg au cours d'une période d'observation de 14 jours après l'administration d'une seule dose orale.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité subaiguë (12 à 13 semaines) et chronique (26 à 78 semaines) n'ont révélé aucune augmentation de la morbidité ou de la mortalité imputable à un effet cumulatif ou à une atteinte organique. Aucune anomalie n'a été relevée dans le sang, l'urine ou les organes internes après l'administration de doses subaiguës. Chez le rat, un retard pondéral proportionnel à la dose ingérée est signalé, ainsi qu'une hypoactivité précédée d'une courte période hyperactive qui suit immédiatement l'administration du médicament. Le chien accuse un retard statural fonction de la dose; la chienne, lors d'études de toxicité intraveineuse subaiguë, présente une anovulation après l'absorption de doses quotidiennes massives de 0,5 mg/kg. On a noté de la glycosurie chez le lapin recevant 1 mg/kg/jour pendant 30 jours. Aucune modification pathologique ni histologique d'origine médicamenteuse n'a été observée au niveau circulatoire et parenchymateux chez le rat, ni dans les glandes endocrines de la souris et du lapin.

Toxicité ophtalmologique

On a constaté dans plusieurs études que le chlorhydrate de clonidine produit une augmentation, fonction de la dose, de l'incidence et de la gravité de la dégénérescence rétinienne spontanée chez le rat albinos traité pendant 6 mois ou plus. Chez le chien et le singe, des études sur la répartition tissulaire ont révélé que le chlorhydrate de clonidine se concentrait dans la choroïde.

Chez le rat, l'administration de chlorhydrate de clonidine et d'amitriptyline a entraîné des lésions cornéennes en moins de 5 jours.

Tolérance

Chez le chien et le rat, les deux paramètres mesurables de façon précise (mydriase, bradycardie) ne donnent aucune indication de tolérance.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fécondité

Au cours d'une étude sur l'administration diététique de 132 semaines chez le rat

(concentration fixe), des doses de chlorhydrate de clonidine équivalant à entre 32 et 46 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain n'ont pas démontré de pouvoir carcinogène. La fertilité des rats et des rates n'a pas été affectée par l'administration de doses de chlorhydrate de clonidine allant jusqu'à 150 µg/kg, ou environ 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain. La fertilité des rates a toutefois semblé affectée (dans une autre étude) à l'administration de doses allant de 500 à 2 000 µg/kg, ou de 10 à 40 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain.

Tératogenèse

Chez le lapin, des études sur la reproduction avec des doses équivalant à environ 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain n'ont pas révélé de pouvoir tératogène ni embryotoxique. Cependant, l'administration chez le rat de doses aussi faibles que le tiers de la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain a été associée à une augmentation de la résorption au cours d'une étude pendant laquelle les mères ont été traitées de façon continue deux mois avant le rut. L'augmentation de la résorption n'a pas été associée à l'administration de doses identiques ou plus fortes (jusqu'à 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain) lorsque les mères ont été traitées du 6^e au 15^e jour de la gestation. Une augmentation de la résorption a été observée à des doses beaucoup plus élevées (40 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain) chez la rate et la souris traitées du premier au 14^e jour de la gestation (la dose la plus faible utilisée dans cette étude était de 500 µg/kg).

RÉFÉRENCES

1. Arndts D, Doevendans J, Kirsten R, Heintz B. New Aspects of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clonidine in Man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24:21-30.
2. Anavekar SN, Jarrott B, Toscano M, Louis WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of oral clonidine in normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23:1-5.
3. Barr W. Problems related to post-menopausal women. *S Afr Med J* 1975;49:437-39.
4. Bolli P, Simpson OF. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *NZ Med J* 1975;82(548):196-7.
5. Boutroy MJ, Gissona C, Legagneur M, Vert P. Hypertensive crisis in infants born to clonidine treated mothers. 5th World Cong on the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy 1987. *Clin Exp Hypertens (B)*. 1987;6:261.
6. Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaption. *Early Hum Dev*. 1988;17:275-286.
7. Broadhurst ER. Oestrogens for menopausal flushing. Reply by A Klopper. *Br Med J* 1976;2(6037):697.
8. Buckingham L, et al. Menopausal flushing - an alternative to oestrogen therapy. *Med J Aust* 1976;63(2):546.
9. Clayden JR, et al. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974;1:409.
10. Clayden JR. Effect of clonidine on menopausal flushing. *Lancet* 1972;2:1361.
11. Clayden JR, Bell JW. Control of menopausal flushes. *Br Med J* 1973;4:44.
12. Clayden JR, Bell JW. Control of menopausal flushes. *Br Med J* 1974;1:113.
13. Clayden JR. Dixarit and the menopause - a preliminary report. *Proc Symposium, Churchill College, Cambridge, 1972:July;92-9*.
14. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(2):189-198.
15. Dollery CT, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:11-17.
16. Edington RF, et al. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980;123:23-6.

17. Gaskell P, Melnyk J. The effects of clonidine on vascular reactivity to angiotensin, noradrenaline and vasopressin in conscious rats. *Can J Physiol Pharm* 1978;56:23-9.
18. Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol.* 1987;69:598-600.
19. Kowal L. Menopausal flushing - an alternative to oestrogen therapy. *Med J Aust.* 1976;63(2):733.
20. MacGregor TR, Relihan GL, Keirns JJ. Pharmacokinetics of oral sustained release clonidine in humans. *Arzneimittelforschung.* 1985;35:440-446.
21. Lowenthal DT. Pharmacokinetics of Clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980;2:S29-S37.
22. Popper CW. Combining methylphenidate and clonidine: pharmacologic questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1995;5(3):157-166.
23. Wing LMH, Reid JL, Davies DS, Neill EAM, Tippet P, Dollery CT. Pharmacokinetic and concentration-effect relationships of clonidine in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;12:463-469.
24. Ylilorkala O. Clonidien in the treatment of menopausal symptoms. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(4):242-5.
25. Zaimis E. Possible pharmacological approach to migraine. *Lancet.* 1969;2:298.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

Pr **Dixarit**[®]

Comprimé (chlorhydrate de clonidine)

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de Dixarit[®] pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de Dixarit[®]. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Les comprimés DIXARIT servent à soulager les bouffées de chaleur pouvant survenir durant la ménopause chez les femmes.

Comment agit ce médicament :

Les comprimés DIXARIT aident à réduire la fréquence, l'intensité et la durée des bouffées de chaleur de la ménopause (causées par une baisse du taux d'œstrogène).

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre ce médicament si :

- vous avez une allergie au chlorhydrate de clonidine ou à tout autre ingrédient de DIXARIT ou si vous avez une affection héréditaire rare d'intolérance au galactose ou un déficit en Lapp lactase. DIXARIT contient du lactose.
- vous souffrez d'un ralentissement grave du battement cardiaque; DIXARIT peut réduire la fréquence cardiaque et le pouls.

Ingrédient actif :

chlorhydrate de clonidine

Principaux ingrédients non médicinaux :

Le noyau du comprimé contient : hydrogénophosphate de calcium anhydre, indigosulfonate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs séché, povidone, silice colloïdale anhydre, amidon soluble.

L'enrobage dragéifié contient : gomme arabique, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, indigosulfonate de sodium, macrogol 6000, povidone, sucrose, talc, dioxyde de titane.

Présentation :

DIXARIT est offert en flacons de plastique blanc contenant 100 comprimés. Chaque comprimé renferme 0,025 mg de chlorhydrate de clonidine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre DIXARIT, veuillez mentionner à votre médecin ou votre pharmacien tous les problèmes de santé que vous avez, y compris si :

- vous avez une tension artérielle trop basse;
- vous avez un battement cardiaque lent, ou une insuffisance cardiaque, ou des battements de cœur irréguliers ou avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral;
- vous avez des problèmes de circulation dans les mains et les pieds, tel que le phénomène de Raynaud;
- vous souffrez de constipation;
- vous souffrez d'une maladie rénale;
- vous avez des problèmes oculaires, comme une sécheresse oculaire ou vous portez des verres de contact;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez.

DIXARIT ne doit pas être utilisé par les patients de moins de 18 ans.

DIXARIT peut causer de la somnolence, des étourdissements et des évanouissements. Il est recommandé d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines avant de savoir exactement comment vous réagissez au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance, en vente libre et des produits de santé naturels, notamment les médicaments suivants :

- médicaments qui contiennent de la clonidine;
- médicaments qui abaissent la tension artérielle, comme les diurétiques, les bêta-bloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'ECA;
- médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque;

- médicaments utilisés pour traiter la dépression et les inhibiteurs de la MAO;
- inhibiteurs des récepteurs alpha₂ tels que la phentolamine;
- le méthylphénidate;
- l'indométhacine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- barbituriques ou autres sédatifs, y compris l'alcool.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin en ce qui a trait à la prise de votre médicament et lisez toujours l'étiquette.

Dose habituelle :

0,05 mg (deux comprimés à 0,025 mg) deux fois par jour. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

Ne cessez pas de prendre DIXARIT sans consulter d'abord votre médecin puisque l'arrêt soudain de DIXARIT peut causer une réaction de sevrage grave qui, dans de rares cas, peut être mortelle.

Surdosage :

Si vous prenez plus de comprimés DIXARIT que la dose recommandée ou en cas de surdosage médicamenteux, communiquez avec votre médecin ou avec un centre antipoisons ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près.

Omission de dose :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, puis reprenez l'horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre : sécheresse de la bouche, étourdissements, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, constipation, sensation de faiblesse (malaise), somnolence, dysfonction érectile (difficulté à avoir ou à maintenir une érection), démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire, perte de cheveux.

Si vous avez certains de ces effets ou tout autre effet qui ne figure pas dans cette liste, et que ces effets persistent ou vous incommodez, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

DIXARIT peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. DIXARIT peut aussi augmenter la glycémie; par conséquent, il se peut que vous deviez mesurer votre glycémie plus souvent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES - INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cesser de prendre le médicament et consulter un médecin
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Courant	Effets sur la tension artérielle : Baisse de la tension artérielle lorsqu'on se lève		√	
	Effets urinaires : Difficulté à uriner ou rétention urinaire		√	
Peu courant	Réaction allergique : Urticaire, enflure des lèvres, du visage ou de la gorge avec difficulté à respirer ou à parler (signes d'œdème de Quincke)			√
	Réactions d'hypersensibilité : Rash, éruption cutanée ou autre réaction sur la peau ou dans les yeux		√	
	Effets musculaires ou articulaires : Douleur musculaire ou articulaire et crampes dans les membres inférieurs		√	
	Hallucination		√	
	Troubles de la circulation dans les doigts et les orteils (phénomène de Raynaud)		√	
Rare	Effets cardiaques : Battements de		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES - INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cesser de prendre le médicament et consulter un médecin
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
	cœur rapides ou irréguliers, ralentissement de la fréquence cardiaque			
	Obstruction du gros intestin : Coliques, constipation, vomissements, troubles hépatiques		√	
	Troubles hépatiques : Symptômes tels que nausées, vomissements, urine foncée ou brune		√	
Fréquence inconnue	Confusion		√	
	Trouble d'accommodation de l'œil lorsqu'on passe d'un objet proche à un objet éloigné	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par DIXARIT, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Les comprimés ne devraient pas être pris après la date d'expiration imprimée sur l'étiquette.

Les comprimés DIXARIT devraient être entreposés à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

RAPPORT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

- En ligne à : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) au : 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de rapport de Canada Vigilance et en le soumettant par :
 - Télécopieur (numéro sans frais) au : 1-866-678-6789; ou
 - Courrier à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives relatives au rapport de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.boehringer-ingenheim.ca> ou en communiquant avec la compagnie, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au : 1-800-263-5103, poste 84633 (Information médicale).

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 30 juillet 2012.