

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-CLONIDINE

(chlorhydrate de clonidine)

USP

COMPRIMÉS

0,025 mg

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
6 février 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 170724

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	20
ESSAIS CLINIQUES	23
CONTRE-INDICATIONS	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

Pr TEVA-CLONIDINE
(chlorhydrate de clonidine)

USP

COMPRIMÉS

0,025 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 0,025 mg	amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté (séché par nébulisation), phosphate de calcium dibasique, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés TEVA-CLONIDINE contient les substances suivantes : AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) est indiqué pour le soulagement des bouffées de chaleur associées à la ménopause, particulièrement chez les patientes pour lesquelles une hormonothérapie de remplacement n'est ni nécessaire ni souhaitable.

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) est contre-indiqué chez les patientes concernées par l'une des situations suivantes :

- hypersensibilité connue au principe actif ou à tout autre ingrédient du produit. Pour une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- bradyarythmies graves causées soit par la maladie du sinus, soit par un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré; chez les patientes présentant un dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire.
- affections héréditaires rares pouvant être incompatibles avec les excipients contenus dans le produit (voir section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT). Ce produit renferme 80,1 mg de lactose à la dose quotidienne maximale recommandée. Les patientes souffrant d'une intolérance héréditaire au galactose rare, comme la galactosémie, ne devraient pas prendre ce produit.

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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine à 0,025 mg (comprimés bleus) ne doit pas être confondu avec une forme posologique à teneur plus élevée du même ingrédient actif, le chlorhydrate de clonidine utilisé à une dose de 0,1 mg (comprimés blancs) ou à 0,2 mg (comprimés orange) pour traiter l'hypertension. 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 et conduire et d'utiliser des machines). De même, une certaine prudence doit être observée lors de l'administration concomitante de TEVA-CLONIDINE et de sédatifs ou de tranquillisants, ou la consommation de boissons alcoolisées (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Consulter la section TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

Tension artérielle

Le chlorhydrate de clonidine peut avoir des effets hypotenseurs, surtout en doses élevées. Si TEVA-CLONIDINE entraîne une diminution trop importante de la tension artérielle, le traitement doit alors être interrompu.

Si l'interruption du traitement par TEVA-CLONIDINE donne lieu à une hausse excessive de la tension artérielle, celle-ci peut être ramenée à une valeur plus basse par l'administration intraveineuse de phentolamine

Étant donné que des doses élevées de TEVA-CLONIDINE (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 cérébrovasculaire ou d'une insuffisance rénale chronique. TEVA-CLONIDINE 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, TEVA-CLONIDINE peut réduire la fréquence cardiaque et le pouls. Chez les patientes souffrant de maladies affectant le rythme et la conduction auriculo-ventriculaire du cœur, des arythmies ont été observées à l'administration de fortes doses.

Cardiopathie

Les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite pendant le traitement par TEVA-CLONIDINE.

Autres circonstances

Quelques cas d'affection ressemblant au phénomène de Raynaud ont été observés à la suite de l'administration de doses plus élevées de clonidine, comme celles que l'on utilise pour le traitement de l'hypertension; il convient donc d'employer TEVA-CLONIDINE avec prudence chez les patientes atteintes de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

Fonction visuelle

Plusieurs études ont démontré que l'administration de chlorhydrate de clonidine provoque une augmentation dose-dépendante de la fréquence et de la gravité des cas de dégénérescence rétinienne spontanée chez le rat albinos traité pendant 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 le 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 oculaire, 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.

Les patientes qui portent des lentilles cornéennes doivent savoir que TEVA-CLONIDINE peut réduire la production de larmes.

Facultés mentales

Les patientes présentant des antécédents de dépression devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'elles suivent un traitement par la clonidine, car on a signalé des récives chez ces sujets prédisposés.

Fonction rénale

La clonidine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans l'urine. Par conséquent, TEVA-CLONIDINE devrait être utilisé avec précaution chez les patientes présentant une insuffisance rénale. La tension artérielle de ces patientes doit être surveillée de près.

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/reproduction

Les effets de la clonidine sur la fécondité n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Par contre, des études non cliniques ont montré que cet agent a des effets délétères sur la fécondité de la rate (voir TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Grossesse : Comme aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, l'emploi du chlorhydrate de clonidine durant la grossesse n'est pas recommandé. Toutefois, si une mère en a accidentellement reçu durant sa grossesse, il faudra alors la surveiller de près, et surveiller également le bébé. Il n'existe pas de données pertinentes sur les effets à long terme de l'exposition prénatale à la clonidine. La clonidine traverse le placenta et peut produire un ralentissement de la fréquence cardiaque du fœtus. De même, on ne peut exclure la possibilité d'une hausse passagère de la tension artérielle du nouveau-né après l'accouchement.

Des études non cliniques ont montré que le chlorhydrate de clonidine, en doses inférieures à celles administrées en clinique, a des effets indésirables sur la reproduction (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement : La clonidine est excrétée dans le lait maternel, mais on ne possède pas assez d'information concernant ses effets sur le nouveau-né. Par conséquent, l'emploi de TEVA-CLONIDINE durant l'allaitement n'est pas recommandé.

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

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Bien que les effets de la clonidine sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines n'aient pas été étudiés, on recommande d'avertir les patientes que certains effets secondaires pourraient se manifester durant le traitement, tels des étourdissements, de la sédation et des troubles de l'accommodation. Les patientes qui reçoivent ce médicament doivent donc se montrer prudentes

sur la route, de même que pendant l'utilisation de machines. Toute patiente qui éprouve l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus doit s'abstenir d'effectuer des activités à risques, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les données cliniques recueillies au fil du temps et les données obtenues après la commercialisation du produit donnent une idée des réactions indésirables de la clonidine. Les informations qui suivent sont tirées de 22 études cliniques publiées entre 1968 et 1985, études dans le cadre desquelles 640 patients ont reçu du chlorhydrate de clonidine. Les effets indésirables observés chez ces patients sont présentés ci-après.

Troubles endocriniens

Gynécomastie

Troubles psychiatriques

Confusion, perception délirante, dépression, hallucinations, diminution de la libido, cauchemars, troubles du sommeil.

Troubles du système nerveux

Étourdissements, céphalées, paresthésie, sédation

Troubles oculaires

Trouble de l'accommodation, diminution de la production de larmes

Troubles cardiaques

Bloc auriculoventriculaire, bradyarythmie, bradycardie sinusale

Troubles vasculaires

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Sécheresse nasale

Troubles gastro-intestinaux

Pseudo-obstruction colique, constipation, xérostomie, nausées, glandes salivaires douloureuses, vomissements, crampes, fréquence accrue de caries dentaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Alopécie, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Troubles reproducteurs et troubles mammaires

Dysfonction érectile

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

Fatigue, malaise, somnolence, douleur musculaire ou articulaire

Épreuves de laboratoire

Hausse de la glycémie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments du tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études font état d'interactions avec eux, soit parce que les interactions auxquelles ils pourraient donner lieu risquent d'être importantes et graves.

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
Autres antihypertenseurs, tels que diurétiques, vasodilatateurs, - bloquants, antagonistes du calcium et inhibiteurs de l'ECA, mais non les β -bloquants		La baisse de la tension artérielle produite par la clonidine peut être potentialisée par l'administration concomitante de ces agents.	
-bloquants et/ou glucosides cardiotoniques		Dans certains cas isolés, l'administration concomitante de ces agents peut réduire davantage la fréquence cardiaque (bradycardie) ou provoquer dans des cas isolés des troubles du rythme (bloc	

		auriculo-ventriculaire).	
-bloquants		On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante d'un bêtabloquant entraîne des troubles vasculaires périphériques ou augmente leur intensité.	
Antidépresseurs tricycliques ou neuroleptiques ayant des propriétés alpha-bloquantes		L'administration concomitante de ces agents peut réduire ou abolir les effets antihypertenseurs de la clonidine et provoquer des troubles de la régulation orthostatique ou aggraver ceux qui, le cas échéant, sont déjà présents. L'administration concomitante d'amitriptyline et de chlorhydrate de clonidine stimule l'apparition de lésions cornéennes chez le rat (voir TOXICOLOGIE).	Une augmentation de la posologie du chlorhydrate de clonidine peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'un antidépresseur tricyclique.
Substances ayant des propriétés alpha ₂ -bloquantes, comme la phentolamine		Ces substances peuvent produire une inhibition dose-dépendante des effets de la clonidine sur les récepteurs α_2 -adrénergiques.	
Amines sympathomimétiques, indométhacine et, possiblement, autres AINS		Ces agents peuvent réduire les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de clonidine. Les substances qui font augmenter la tension artérielle ou qui	Une surveillance rapprochée du patient s'impose, afin de confirmer que l'effet souhaité est bel et bien obtenu.

		provoquent une rétention hydrosodée, comme les AINS, peuvent réduire les effets thérapeutiques de la clonidine.	
Alcool, barbituriques ou autres sédatifs		Le chlorhydrate de clonidine peut intensifier les effets dépresseurs de ces substances sur le SNC.	
Médicaments qui perturbent le métabolisme, la fixation tissulaire ou les effets vasopresseurs des catécholamines (IMAO, antidépresseurs tricycliques et - bloquants respectivement)		L'interruption de l'administration du chlorhydrate de clonidine peut entraîner des concentrations excessives de catécholamines circulantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	L'utilisation concomitante de ces agents commande la prudence.
Méthylphénidate	Popper CW, 1995 (22) (Voir RÉFÉRENCES)	L'administration de méthylphénidate en concomitance avec la clonidine a provoqué des réactions indésirables graves — dont le décès — chez des enfants souffrant de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)	

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

De rares cas d'augmentation de la glycémie ont été observés dans les études cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose de TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) recommandée pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause est 0,05 mg de deux fois par jour. Si aucun soulagement n'est 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 intervalles de trois à six mois pour réévaluer les symptômes ménopausiques.

Des cas d'agitation, de palpitations, d'augmentation rapide de la tension artérielle, de nervosité, de tremblements ainsi que de céphalées ou de nausées ont été signalés chez des patients qui ont interrompu brusquement le traitement après avoir reçu de fortes doses de chlorhydrate de clonidine pendant une période prolongée. Lorsqu'une interruption du traitement est nécessaire, le médecin doit réduire la dose de TEVA-CLONIDINE graduellement, sur une période de 2 à 4 jours.

Dose oubliée

Si les patientes oublient de prendre une dose de TEVA-CLONIDINE, 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

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

Les signes et symptômes du surdosage de 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 (coma compris), 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, la dépression respiratoire (comprenant l'apnée), les crises convulsives et l'hypertension transitoire ont été signalés.

Chez un patient 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). Le patient a présenté une hypertension initiale, suivie d'une hypotension, d'une bradycardie, d'apnée, d'hallucinations, d'un coma vigile et d'extrasystoles ventriculaires. À la suite d'un traitement intensif, le patient s'est complètement rétabli.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-CLONIDINE (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 le chlorhydrate de clonidine s'est révélé efficace pour réduire la fréquence, la gravité et la durée des crises de bouffées de chaleur associées au syndrome ménopausique. Le progrès thérapeutique au début du traitement est graduel, de même que le retour des symptômes après l'interruption du médicament.

TEVA-CLONIDINE 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'être humain, des études sur l'administration à court terme du 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 fortement 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

Le chlorhydrate de clonidine agit relativement vite. La tension artérielle 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 dorsal, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses

de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale. Lorsque le sujet est debout, on observe toujours une diminution la résistance vasculaire rénale.

Absorption : Les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de clonidine culminent au bout d'environ 3 à 5 heures. Chez l'être humain, l'administration orale d'une dose unique de 390 µg entraîne un taux plasmatique important (0,20 µg % de clonidine), décelable au bout d'une heure.

Distribution : La clonidine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 % à 40 %.

Métabolisme : Environ 50 % de la dose absorbée est métabolisée dans le foie. Quatre métabolites différents ont été décelés chez l'être humain.

Excrétion : Vingt-quatre heures après l'administration orale du médicament, environ 40 % à 60 % de la dose absorbée se retrouve telle quelle dans l'urine. La clonidine est excrétée dans le lait maternel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Allaitement), mais ses effets sur le nouveau-né sont peu connus.

La demi-vie d'élimination terminale de la clonidine est de 5 à 25,5 heures, mais chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, elle s'étire jusqu'à 41 heures. Chez l'Homme, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans l'urine, et environ 22 % le sont dans les selles.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés TEVA-CLONIDINE devraient être conservés à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme pharmaceutique

TEVA-CLONIDINE à 0,025 mg : Comprimés pelliculés bleus, ronds, biconvexes, unis d'un côté et portant l'inscription N gravée de l'autre.

Composition

Les comprimés TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) contiennent du chlorhydrate de clonidine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, lactose monohydraté (séché par nébulisation), phosphate de calcium dibasique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés TEVA-CLONIDINE contient les substances suivantes : AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol et talc.

Conditionnement

Les comprimés TEVA-CLONIDINE à 0,025 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

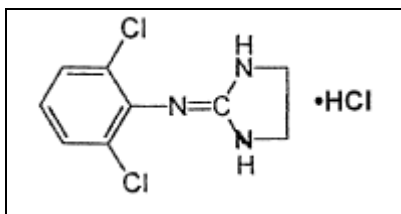
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de clonidine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 2-[(2,6-dichlorophényl)imino]imidazoline

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_9N_3Cl_2 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 266,56 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de clonidine est une poudre cristalline blanche. Il est soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, et légèrement soluble dans le chloroforme. Le pH d'une solution aqueuse à 5 % se situe entre 4 et 5.

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Teva-Clonidine à 0,025 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Dixarit® à 0,025 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada) après administration d'une dose unique à 24 volontaires (hommes et femmes) à jeun, en bonne santé.

Clonidine (2 x 0,025 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	2768,38 2848,83 (24)	2691,99 2779,65 (25)	102,84	98,60 - 107,26
ASC _I (pg•h/mL)	2944,42 3052,03 (27)	2863,63 2968,03 (27)	102,82	98,53 - 107,30
C _{max} (pg/mL)	186,14 188,96 (18)	185,64 190,21 (24)	100,27	96,47 - 104,22
t _{max} [§] (h)	2,12 (37)	2,03 (37)		
t _{1/2} [§] (h)	11,39 (27)	11,18 (21)		

*Comprimés Teva-Clonidine à 0,025 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Dixarit® à 0,025 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Canada)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

L'absorption intestinale de la clonidine est bonne chez tous les animaux chez qui elle a été étudiée. En effet, une heure après l'administration d'une dose orale de 0,52 mg/kg chez le chien, la clonidine est déjà détectable dans le plasma, et après 4 à 8 heures, les concentrations plasmatiques sont maximales. Chez l'homme, des taux plasmatiques significatifs (0,20 µg %) peuvent être mesurés une heure après l'administration d'une seule dose orale de 390 µg de clonidine. Étant donné qu'environ la moitié de la clonidine est liée aux protéines, une importante proportion existe sous forme libre dans le plasma. Chez l'homme et le singe, les concentrations

plasmatiques culminent après 3 heures et diminuent graduellement par la suite avec une demi-vie de 20 heures. L'élimination diminue après 24 heures, aussi n'est-elle complète qu'après cinq jours.

Chez le rat, les concentrations tissulaires de chlorhydrate de clonidine sont clairement supérieures aux concentrations plasmatiques. Elles présentent d'ailleurs un profil de distribution semblable dans le cœur, le foie, les poumons, la rate, les testicules, le cerveau, les glandes surrénales ainsi que dans les tissus musculaires et adipeux après administration du produit par voie orale ou i.v. Les reins et le tractus gastro-intestinal sont les organes dans lesquels la clonidine se concentre le plus après administration par voie orale, mais passé quarante-huit heures, ces derniers ne présentent plus que d'infimes traces du produit. La clonidine se concentre fortement aussi dans les glandes lacrymales et parotides (où les taux atteignent 40 fois la concentration plasmatique).

La concentration de clonidine dans le liquide céphalorachidien n'atteint que la moitié de la teneur plasmatique, ce qui peut être interprété comme le reflet d'une affinité de la molécule pour le tissu cérébral. La distribution globale de la clonidine dans le cerveau suggère que cet agent a une plus grande affinité pour les cellules noradrénergiques que pour les autres cellules aminergiques.

La clonidine subit un cycle entérohépatique chez le rat, et jusqu'à 24 % de la dose orale est excrétée dans la bile au cours des 24 à 48 heures suivant l'administration.

Une importante proportion (90 % à 95 %) de la dose administrée est métabolisée chez le chien et le singe, tandis que chez l'homme, le métabolisme est plus modeste. Chez le chien, on retrouve jusqu'à 80 % de la dose de clonidine radiomarquée dans l'urine des 48 heures suivant l'administration, et jusqu'à 18 % dans les fèces. Chez l'homme, la fraction se retrouvant dans l'urine atteint 65 % de la dose orale, les fèces contenant quelque 22 % selon certaines estimations. Chez l'homme, 58 % de la radioactivité urinaire provient de la molécule de clonidine intacte après 24 heures, fraction qui ne s'élève plus qu'à 44 % après 48 heures. Quatre métabolites différents ont été identifiés chez l'homme.

Effets sur le système cardiovasculaire

La clonidine exerce deux effets opposés sur le système cardiovasculaire. En tant que sympathomimétique alpha, la clonidine entraîne une constriction des vaisseaux sanguins, mais comme elle est dépourvue, semble-t-il, d'activité bêta-stimulante, elle n'exerce pas d'effet direct sur le cœur. L'inhibition très puissante de l'activité sympathique centrale spontanée produite par la clonidine tend à réduire la résistance périphérique et à diminuer le débit cardiaque. De plus, il semble qu'une composante vagale soit également en cause, car la phentolamine et la réserpine abolissent l'une ou l'autre les effets de la clonidine sur la pression sanguine, mais elles ne diminuent que la bradycardie, tandis que l'atropine diminue et l'hypotension, et la bradycardie.

La clonidine ne possède ni effet ganglioplégique, ni action inhibitrice sur les récepteurs postganglionnaires. Elle est dépourvue d'effet inhibiteur sur les récepteurs alpha-adrénergiques et bêta-adrénergiques, ne produit aucune action sur les récepteurs vagues et ne perturbe pas la quantité de catécholamines contenue dans les divers tissus.

Chez l'animal intact comme dans le cas de diverses préparations expérimentales d'espèces différentes, l'administration intraveineuse de doses de clonidine de 1 à 100 µg/kg produit un effet cardiovasculaire biphasique : ainsi observe-t-on d'abord une très brève hausse de la pression sanguine (a), suivie d'une chute soutenue (b).

- (a) Ce bref effet vasopresseur présente les caractéristiques suivantes :
- 1) l'administration préalable de réserpine n'en empêche pas la survenue; 2) l'administration préalable de phentolamine prévient son apparition; 3) la cocaïne en réduit l'ampleur; 4) il se produit quand bien même l'animal a subi une transection de la moelle, une décérébration, une décapitation, une déméduation, une immunosympathectomie, une vagotomie bilatérale, une ablation du ganglion stellaire ou encore une énérvation des barorécepteurs; 5) il s'accompagne de bradycardie.

En outre, la clonidine cause une vasoconstriction directe dans les organes isolés. Elle semble ainsi rivaliser avec l'épinéphrine et produire les mêmes effets que cette hormone sur le muscle lisse isolé du lapin (préparations expérimentales d'utérus non gravide, d'intestin grêle et de vaisseaux sanguins de l'oreille).

Contrairement aux effets vasopresseurs initiaux de la guanéthidine et du brétylium (sic), la clonidine ne perturbe pas la synthèse et le stockage des catécholamines dans les terminaisons nerveuses, non plus que leur libération. La clonidine exerce une action dépressive moins prononcée que la guanéthidine sur la variation réflexe de la pression artérielle, comme en témoignent la préservation du réflexe de plongeon chez le canard et l'absence d'effet sur la variation de la pression chez le chien, après redressement en position verticale. Elle entraîne cependant une augmentation marquée de la bradycardie induite par l'hypertension chez le chien (sous circulation extracorporelle), effet que l'ablation du ganglion stellaire ou la vagotomie bilatérale abolissent.

L'administration d'une dose de 5 µg/kg par voie intraveineuse entraîne une bradycardie chez l'animal de laboratoire, mais l'énérvation totale du cœur abolit complètement cette réponse, même lorsque la dose atteint 1 mg/kg i.v. En doses très élevées cependant, la clonidine exerce un effet dépresseur direct sur le myocarde.

- (b) L'effet hypotenseur prolongé, durable de la clonidine, dépend assurément de la dose et présente les caractéristiques suivantes :
- 1) il est inhibé par l'administration préalable de réserpine ou de phentolamine; 2) il est absent chez l'animal spinal, démédué ou décapité; 3) il est déclenché par l'injection directe d'infimes quantités (même 1 % de la dose intraveineuse) dans le système nerveux central (injection intracisternale, intrahypothalamique ou intraventriculaire, ou encore perfusion dans les artères vertébrales); 4) il s'accompagne aussi de bradycardie, laquelle persiste pendant toute la durée de la réponse pressive à la clonidine.

La clonidine réduit le débit cardiaque chez le chien et le lapin. Apparemment, cet effet ne serait pas dû à une action inotrope négative directe sur le muscle cardiaque ni à une action locale sur le centre rythmogène ou à un réflexe en réponse à une variation de pression, mais plutôt à la réduction de l'influx sympathique vers le cœur ou à la dilatation veineuse générale causée par le médicament. Cette variation du débit cardiaque persiste malgré la vagotomie.

La clonidine diminue la propagation des influx dans le système nerveux sympathique, ou tout au moins modifie-t-elle l'émission des décharges sympathiques, inhibant les centres cardio-accélérateur et vasoconstricteur du bulbe. Chez divers animaux, l'administration de clonidine entraîne une diminution rapide de l'influx dans les nerfs sympathiques (préganglionnaires ou postganglionnaires) des reins, du diaphragme, du cou, de la rate et du cœur, lequel finit par disparaître au bout d'un certain temps.

La réduction de l'influx produite par la clonidine n'atteint pas la même ampleur dans tous les nerfs sympathiques; ceux du cœur par exemple sont moins touchés. Cet effet, qui dépend de la dose, dure aussi longtemps que l'hypotension et la bradycardie, et il n'est pas influencé par la vagotomie ou la suppression des influx afférents en provenance des chimiorécepteurs et des barorécepteurs périphériques.

L'effet dépresseur de la clonidine sur l'activité sympathique est plus prononcé sur les décharges spontanées que sur les décharges réflexes ou centrales, en particulier lors d'une stimulation inframaximale ou supramaximale à basses fréquences. La réduction du tonus sympathique ne procède pas d'un blocage des récepteurs adrénergiques, car l'administration de faibles doses de clonidine 1) potentialise et prolonge l'effet de l'épinéphrine sur la pression artérielle, 2) prolonge la réponse à la norépinéphrine.

La variation biphasique de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation correspondante marquée de la résistance périphérique vasculaire totale, suivie d'une diminution. L'importante réduction de la résistance périphérique totale produite par l'injection intraveineuse d'une dose unique de clonidine chez le lapin non anesthésié n'est pas abolie, même lorsque l'activité du système nerveux autonome est bloquée par l'administration préalable de phénoxybenzamine, de propranolol ou d'atropine. Cette observation indique qu'en plus de son action sur le SNC et de ses effets sympathomimétiques périphériques, la clonidine possède peut être une action vasodilatatrice périphérique directe, en particulier lorsque que le niveau d'activité sympathique au repos est faible. Chez le chien, on observe une diminution de l'irrigation sanguine de la peau et des muscles du squelette durant le phase pressive transitoire initiale, mais le débit coronarien augmente, ce qui indique soit que le degré de vasoconstriction est plus faible dans ce territoire que dans les autres, soit qu'il y a vasodilatation.

La phase hypotensive est habituellement accompagnée d'une augmentation de la capacité circulatoire. On note ainsi une variation correspondante de la distribution régionale du sang dans la circulation périphérique; toutefois, si la résistance diminue dans les lits vasculaires de la peau et des muscles du squelette, dans le cas du cerveau, des poumons, des reins et de la rate, la réponse des vaisseaux est variable. La perfusion séparée des artères coronaires et du reste du système vasculaire chez le chien sous circulation extracorporelle a fait ressortir une diminution de la résistance vasculaire coronarienne, même lorsque la fréquence cardiaque était maintenue constante.

Effets sur la réactivité vasculaire

Chez le chat, l'administration de clonidine par voie orale à raison de 10 µg/kg/j pendant 4 semaines ou de 20 µg/kg/j pendant 7 jours a produit une réduction de la réactivité des vaisseaux en réponse aux stimuli vasoconstricteurs ou vasodilatateurs. Administrés sous anesthésie générale, les agents vasoactifs utilisés dans cette expérience étaient l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprénaline et l'angiotensine.

Une réduction de la réactivité des vaisseaux face à l'angiotensine, à la norépinéphrine et à la vasopressine administrées par voie intraveineuse a été observée chez le rat conscient. Ces effets ont également été observés après administration intramusculaire d'une dose unique de clonidine de 1, 3 ou 10 µg/kg avant, ou après blocage ganglionnaire, de même qu'après administration intramusculaire de 20 mg/kg de clonidine pendant 7 jours.

Effets sur le rein, l'hémodynamie rénale et le bilan sodé

Au cours d'études chez le chien, l'administration à court terme de clonidine par voie intraveineuse ou par perfusion dans l'artère rénale a réduit le débit sanguin rénal et l'excrétion du sodium. Chez le rat cependant, l'administration intraveineuse ou intrapéritonéale de clonidine augmente la diurèse et produit une élévation dose-dépendante de l'excrétion des ions inorganiques, dont la proportion relative demeure assez uniforme.

Chez l'homme, la réduction de la pression sanguine consécutive à l'administration de fortes doses de clonidine n'entraîne pas de variation significative du débit sanguin rénal en supination, mais on observe une diminution correspondante de la résistance vasculaire rénale en position verticale.

Chez l'animal, l'administration à court terme du médicament entraîne une augmentation dose-dépendante de la résistance vasculaire rénale sans toutefois modifier le taux de filtration glomérulaire. Il existe une corrélation entre ces effets et l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium.

En clinique, on peut observer une certaine rétention sodique et un léger gain pondéral au cours des trois ou quatre premiers jours du traitement de l'hypertension, mais le sodium est excrété de nouveau par la suite et le poids diminue avec la poursuite du traitement. Ces variations transitoires du bilan sodé sont rarement importantes sur le plan clinique et ne surviennent pas si on administre un diurétique en concomitance avec la clonidine.

Effets sur le système nerveux central

Un effet sédatif dose-dépendant a été observé chez le chat et le chien après administration de clonidine par voie i.v. lors d'études de courte durée. Chez le rat, l'administration de doses inférieures ou égales aux doses antihypertensives efficaces entraîne une diminution de la curiosité et une inhibition de l'agressivité causée par la douleur.

Exophtalmie, horripilation et tremblements prononcés ont été observés chez la souris après administration de doses de 1 à 5 mg/kg, de même qu'une agressivité marquée après l'administration de 10 mg/kg. Ces effets ont ensuite été suivis de sédation et d'une réduction de la mobilité spontanée. Chez le cochon d'Inde et la rat, la clonidine inhibe le comportement d'évitement conditionnel, et chez le poussin, elle abolit le réflexe de redressement. Chez le poussin toujours, l'administration de très petites doses (0,02 µg/kg) provoque le sommeil. La clonidine accentue la profondeur et la durée du sommeil (naturel ou induit par le barbital ou l'hydrate de chloral) chez le rat, la souris et le chat. Chez le lapin, l'administration de clonidine par voie i.v. produit un EEG de repos typique. Chez le chat, l'EEG montre une synchronisation, des ondes lentes et une diminution des ondes rapides.

Chez la souris, le médicament exerce une action antalgique, car il inhibe la réaction habituelle de défense et de fuite. À très fortes doses, on observe un effet anesthésique local. Comme en témoignent les études électrophysiologiques du potentiel d'action intracellulaire, de la résistance membranaire et du seuil de décharge des barorécepteurs de l'écrevisse, la clonidine présente une forte ressemblance avec l'anesthésique local typique qu'est la procaine. La clonidine semble produire une anesthésie locale beaucoup plus prononcée que la tétracaïne sur la cornée du lapin.

Effets sur la salivation et la sécrétion gastrique

La clonidine produit une réduction marquée de la salivation conditionnelle chez le chien, mais elle n'a pas d'effet sur la salivation produite par la pilocarpine ou par la stimulation de la corde du tympan. Selon toute probabilité, la clonidine agit sur les centres nerveux régissant la salivation dans le système nerveux central et non en périphérie. Administrée par voie intraveineuse, la clonidine inhibe la sécrétion gastrique chez le rat et diminue l'acidité, protégeant ainsi l'animal contre les ulcères provoqués par le stress ou la réserpine et contre les hémorragies gastriques, mais non contre les ulcères causés par l'histamine ou la sérotonine.

Effets sur le métabolisme

L'administration intraveineuse de clonidine réduit l'oxydation du glucose et augmente le capital glucidique, de même que la durée de vie et le taux de renouvellement du glucose corporel chez le rat. La quantité de glycogène contenue dans les muscles demeure inchangée, mais celle du foie diminue. Une hyperglycémie dose-dépendante a été décrite chez le chat (chez qui la perfusion de 10 µg/kg de clonidine dans les artères vertébrales produit une augmentation de la glycémie de 30 % supérieure à la valeur observée chez les animaux témoins), mais cet effet est moins marqué chez les animaux surrénalectomisés.

Chez le lapin, l'hyperglycémie n'est observée qu'à très fortes doses. L'administration de la clonidine par diverses voies chez le rat normal et le rat à jeun produit également une augmentation du glucose plasmatique. La clonidine n'a pas d'effet sur les taux plasmatiques d'acides gras libres, mais l'administration de doses très élevées entraîne une augmentation des taux de rénine plasmatique chez le rat.

Bien que l'administration de fortes doses uniques de clonidine altère l'utilisation du glucose, phénomène probablement dû à ses effets adrénérgiques transitoires décrits ci-dessus, on n'observe aucun effet sur le métabolisme du glucose au cours de l'administration clinique prolongée.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

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

La DL₅₀ évaluée au bout de 24 heures après administration par voie intraveineuse chez la souris est de 17,6 mg/kg. Chez le chien, la DL₅₀ observée après une période de 14 jours suivant l'administration d'une dose unique par voie orale est supérieure à 30 mg/kg.

Toxicité à long terme

Les études sur la toxicité à moyen (12 à 13 semaines) et à long termes (26 à 78 semaines) ont écarté toute augmentation de la morbidité ou de la mortalité consécutives à un effet cumulatif ou à de possibles lésions organiques. Aucune anomalie n'a été décelée dans la composition du sang, de l'urine ou encore dans les organes internes à la suite de traitements de moyenne durée. La clonidine entraîne un retard dose-dépendant manifeste du gain pondéral chez le rat, de même qu'une sédation précédée d'une brève période d'hyperactivité faisant immédiatement suite à l'administration du médicament. Le chien accuse quant à lui une croissance limitée. Les chiennes ayant reçu de fortes doses quotidiennes (0,5 mg/kg) dans les études sur la toxicité subaiguë par voie i.v. n'ovulaient plus. Une glycosurie a été observée chez le lapin après administration de 1 mg/kg par jour pendant 30 jours. Aucune modification pathologique ou histologique importante de l'appareil circulatoire ou du parenchyme des organes du rat ou des organes endocriniens de la souris et du lapin n'a été décelée.

Toxicité ophtalmologique

Dans plusieurs études, l'administration de chlorhydrate de clonidine pendant 6 mois ou plus chez le rat albinos a provoqué une augmentation dose-dépendante de la fréquence et de la gravité des cas de dégénérescence rétinienne spontanée. Les études sur la distribution tissulaire du chlorhydrate de clonidine chez le chien et le singe ont révélé que cet agent se concentre dans la choroïde.

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

Tolérance

Comme en témoignent deux paramètres que l'on peut mesurer avec exactitude, soit la mydriase et la bradycardie, le chien et le rat ne présentent aucune tolérance à la clonidine.

Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène et altération de la fécondité

Aucun pouvoir carcinogène n'a été associé à la clonidine dans une étude à doses fixes de 132 semaines au cours de laquelle des rats ont reçu par voie alimentaire des doses de chlorhydrate de clonidine 32 à 46 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme (DQMRH). L'administration de doses élevées de chlorhydrate de clonidine (c'est-à-dire 150 µg/kg ou environ 3 fois la DQMRH) n'a pas perturbé la fécondité des rats, tant chez les mâles que chez les femelles. La fécondité des femelles semble cependant avoir été affectée par l'administration, dans une autre expérience, de doses allant de 500 à 2000 µg/kg ou 10 à 40 fois la DQMRH.

Pouvoir tératogène

D'après diverses études sur la reproduction, menées chez des lapins ayant reçu des doses équivalant à environ trois fois la DQMRH, le chlorhydrate de clonidine ne possède ni pouvoir tératogène, ni pouvoir embryotoxique chez cet animal. Chez le rat cependant, l'administration de doses équivalant à peine au tiers de la DQMRH a été associée à une augmentation du taux de résorptions dans une étude au cours de laquelle les mères ont reçu le traitement de manière continue dès le deuxième mois avant l'accouplement. L'administration de doses identiques ou

plus élevées (jusqu'à trois fois la DQMRH) n'a pas été associée à une augmentation des résorptions lorsque le traitement a eu lieu du 6^e au 15^e de la gestation. On a toutefois observé une augmentation des résorptions chez des rates et des souris ayant reçu des doses beaucoup plus élevées (40 fois la DQMRH) du 1^{er} au 14^e jour de la gestation (la plus faible dose employée dans cette étude ayant été 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, Davies DS, Draffan GH et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;19:11-17.
16. Edington RF, Chagnon JP. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J*. 1980;123:23-6,

17. Gaskell P, Melnyk J. The effect 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.
26. Monographie de Dixarit®, Boehringer Ingelheim (Canada) Limitée, Numéro de contrôle de la présentation :154426, Date de révision: 30 juillet 2012.
27. Étude comparative de biodisponibilité de deux formules de comprimés de chlorhydrate de clonidine à 0,025 mg après administration d'une dose unique à des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-CLONIDINE (comprimés de chlorhydrate de clonidine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-CLONIDINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CLONIDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés TEVA-CLONIDINE servent à soulager les bouffées de chaleur associées à la ménopause chez la femme.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés TEVA-CLONIDINE aident à réduire la fréquence, la gravité et la durée des bouffées de chaleurs associées à la ménopause (phénomène causé par la diminution des taux d'œstrogènes).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ce médicament si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de clonidine ou à tout autre ingrédient de TEVA-CLONIDINE, ou encore si vous êtes atteinte de ce rare trouble héréditaire qu'est l'intolérance au galactose ou présentez une carence en Lapp lactase, car TEVA-CLONIDINE contient du lactose.
- votre fréquence cardiaque est très basse; TEVA-CLONIDINE peut ralentir la fréquence cardiaque et le pouls.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de clonidine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés TEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté (séché par nébulisation), phosphate de calcium dibasique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés TEVA-CLONIDINE contient les substances suivantes : AD&C bleu n° 2, alcool polyvinyle partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CLONIDINE est offert sous forme de comprimés

renfermant chacun 0,025 mg de chlorhydrate de clonidine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, informez-en votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-CLONIDINE :

- Votre tension artérielle est faible.
- Vous souffrez de bradycardie (fréquence cardiaque lente), d'insuffisance cardiaque, vos battements cardiaques sont irréguliers ou vous avez récemment eu une crise cardiaque.
- Vous avez un AVC ou des antécédents d'AVC.
- Vous souffrez d'un trouble de la circulation touchant les mains et les pieds, comme le phénomène de Raynaud.
- Vous souffrez de constipation.
- Vous avez une maladie des reins.
- Vous avez des problèmes oculaires, comme la sécheresse des yeux ou vous portez des lentilles cornéennes.
- Vous êtes atteinte de dépression ou l'avez déjà été dans le passé.
- Vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir.
- Vous allaitez.

TEVA-CLONIDINE ne doit pas être utilisé chez les patientes de moins de 18 ans.

Étant donné que TEVA-CLONIDINE peut causer de la somnolence, des étourdissements ou un évanouissement, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous soyez certaine que ces effets ne vous incommode pas.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Faites savoir au médecin ou au pharmacien quels sont les médicaments d'ordonnance ou en vente libre ainsi que les produits naturels que vous prenez, en particulier s'il s'agit :

- de médicaments qui contiennent de la clonidine;
- de médicaments qui abaissent la tension artérielle, comme des diurétiques, des bêtabloquants, des vasodilatateurs, des antagonistes du calcium ou des inhibiteurs de l'ECA;
- de médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque;
- d'antidépresseurs ou d'IMAO;
- d'alpha-2 bloquants, comme par exemple la phentolamine;
- de méthylphénidate;
- d'indométhacine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- de barbituriques ou d'autres sédatifs, alcool compris.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin en ce qui concerne la posologie et lisez toujours l'étiquette du produit.

Dose habituelle :

La posologie habituelle est de 0,05 mg (soit deux comprimés de 0,025 mg) deux fois par jour. Prenez les comprimés entiers, avec un peu d'eau.

N'arrêtez pas de prendre TEVA-CLONIDINE sans en parler avec votre médecin, car l'interruption soudaine du traitement peut causer une réaction de sevrage grave aboutissant, dans de rares cas, au décès.

Surdosage :

Si vous avez pris plus de comprimés TEVA-CLONIDINE que vous n'auriez dû, ou en cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou avec votre centre antipoison régional immédiatement, ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de ce médicament comprennent les manifestations suivantes : sécheresse buccale, étourdissements, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, constipation, sensation de faiblesse (malaise), somnolence, dysfonction érectile (difficulté à obtenir ou à conserver une érection), démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire, perte de cheveux.

Si vous éprouvez un effet mentionné ou non dans la liste ci-dessus, ou encore si l'un d'entre eux persiste ou devient gênant, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

TEVA-CLONIDINE peut causer des résultats anormaux des épreuves sanguines. Il peut également faire augmenter la glycémie, raison pour laquelle vous devrez peut-être la mesurer plus souvent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets	Dans tous les cas	

		secondaires graves		
Fréquents	Effets sur la tension artérielle : Chute de la tension artérielle en position debout			
	Effets urinaires : Difficulté à uriner ou rétention urinaire			
Peu fréquents	Réaction allergique : Urticaire, enflure des lèvres, du visage ou de la gorge entraînant de la difficulté à respirer ou à parler (signe d'œdème de Quincke)			
	Réactions d'hypersensibilité : Éruptions cutanées ou autre effet touchant la peau ou les yeux			
	Effets musculaires ou articulaires : Douleur et crampes musculaires ou articulaires dans les jambes			

	Hallucinations : Problèmes circulatoires touchant les doigts et les orteils (phénomène de Raynaud)			
Rares	Effets cardiaques : Battements cardiaques qui s'emballent ou irréguliers, fréquence cardiaque lente			
	Obstruction du côlon : Douleur colique, constipation, vomissements et problèmes hépatiques			
	Troubles hépatiques : Symptômes tels que nausées, vomissements, urines brunes ou foncées			
Fréquence inconnue	Confusion			
	Trouble de l'accommodation			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CLONIDINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ne prenez pas ces comprimés après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Conservez les comprimés TEVA-CLONIDINE à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 6 février 2014