

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-METHAZIDE-15
(méthylodopa à 250 mg et hydrochlorothiazide à 15 mg)

^{Pr}APO-METHAZIDE-25
(méthylodopa à 250 mg et hydrochlorothiazide à 25 mg)

COMPRIMÉS

Agent antihypertenseur

APOTEX inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario) M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
21 janvier 2013

Numéro de contrôle : 159404

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}APO-METHAZIDE – 15
(méthylodopa à 250 mg et hydrochlorothiazide à 15 mg)

^{Pr}APO-METHAZIDE – 25
(méthylodopa à 250 mg et hydrochlorothiazide à 25 mg)

COMPRIMÉS

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antihypertenseur

MODE D'ACTION

La méthylodopa réduit la tension artérielle en position couchée et debout. Elle permet d'obtenir une diminution effective de la pression en position couchée avec une hypotension orthostatique symptomatique moins fréquente. Chez les patients traités par la méthylodopa, l'hypotension liée à l'exercice et les variations diurnes de la tension artérielle sont rares. L'hypotension matinale peut être évitée en ajustant la posologie, sans sacrifier la maîtrise de la tension artérielle de l'après-midi.

La méthylodopa, utilisée aux doses efficaces, ne diminue habituellement pas le taux de filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal ou la fraction de filtration. Le débit cardiaque est généralement maintenu sans accélération cardiaque, la fréquence cardiaque est ralentie chez certains patients.

L'hydrochlorothiazide est aussi un médicament efficace dans le traitement de l'hypertension. Ce diurétique est légèrement antihypertenseur, avec un effet hypotenseur soutenu en administration continue. La plus grande efficacité est toutefois obtenue lorsque le médicament est administré en concomitance avec d'autres agents antihypertenseurs.

L'hydrochlorothiazide complète l'action de la méthylodopa. L'utilisation concomitante de ces deux agents, comme dans Apo-Methazide, produit souvent une réponse antihypertensive plus prononcée que lorsque l'un des deux composés est le seul agent thérapeutique. Particulièrement dans les cas de maladie vasculaire hypertensive associée à une rétention de sodium et d'eau, l'hydrochlorothiazide contenu dans Apo-Methazide aide à maîtriser le déséquilibre hydrique.

Dans les cas d'hypertension essentielle sévère et d'hypertension maligne, Apo-Methazide peut abaisser la tension artérielle de façon efficace avec moins d'effets secondaires. Un tel traitement d'association permet souvent d'obtenir une réduction plus importante de la tension artérielle.

INDICATIONS

Ce médicament d'association à doses fixes n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. L'hypertension nécessite un traitement dont la posologie est ajustée individuellement pour chaque patient. Il vaut toujours mieux ajuster la posologie de chaque médicament séparément, et lorsque l'association à doses fixes correspond à la posologie ainsi déterminée, elle peut être plus commode à utiliser pour faciliter la prise en charge du patient. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique, mais il doit être ré-évalué à mesure que les conditions le justifient chez chaque patient. Pour un ajustement supplémentaire de la posologie, il vaut mieux utiliser des médicaments individuels.

Apo-Methazide (méthylidopa et hydrochlorothiazide) est recommandé pour le traitement d'entretien chez les patients qui présentent une hypertension essentielle.

CONTRE-INDICATIONS

Les maladies hépatiques actives, notamment l'hépatite aiguë et la cirrhose aiguë, constituent des contre-indications à l'utilisation de la méthylidopa. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie du foie ou d'insuffisance hépatique (vois MISES EN GARDE ET EFFETS INDÉSIRABLES). La méthylidopa n'est pas recommandée pour les patients présentant un phéochromocytome. Elle n'est pas non plus considérée appropriée pour les cas d'hypertension légère ou labile répondant à un traitement par thiazide en monothérapie.

En raison de l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide, Apo-Methazide (méthylidopa et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué en cas d'anurie.

Apo-Methazide est contre-indiqué en cas d'allergie à la méthylidopa, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre dérivé des sulfonamides.

Voir également Grossesse et allaitement sous « Mises en garde ».

MISES EN GARDE

Méthylidopa :

Il est important de savoir que le traitement par la méthylidopa peut entraîner un résultat positif au test de Coombs, une anémie hémolytique et des troubles hépatiques. Les rares cas d'anémie hémolytique ou de troubles hépatiques peuvent entraîner des complications potentiellement mortelles s'ils ne sont pas reconnus et pris en charge correctement.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide peut précipiter ou augmenter une azotémie. Les effets cumulatifs du médicament peuvent se manifester chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En cas d'azotémie et d'oligurie progressives pendant le traitement, arrêter Apo-Methazide.

Il faut utiliser les thiazides avec prudence en cas d'atteinte de la fonction hépatique ou d'hépatopathie progressive, puisque de légères perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique pourraient précipiter un coma hépatique.

Des réactions allergiques peuvent se produire avec ou sans antécédents d'allergies ou d'asthme.

On a rapporté une possibilité d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé.

Grossesse et allaitement :

Avant l'administration d'un médicament quelconque chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir, il faut évaluer les avantages prévus par rapport aux risques éventuels.

Aucun effet indésirable inhabituel n'a été signalé en association avec l'utilisation de la méthyldopa pendant la grossesse. La méthyldopa traverse la barrière placentaire. Bien qu'aucun effet tératogène évident n'ait été signalé, la possibilité de lésions fœtales ne peut être exclue.

Les thiazides traversent aussi la barrière placentaire et on les retrouve dans le sang de cordon. Les risques comprennent une jaunisse fœtale ou néonatale, une thrombocytopénie et d'autres réactions indésirables possibles signalées chez l'adulte.

La méthyldopa et les thiazides sont présents dans le lait maternel. Les patientes qui prennent Apo-Methazide ne doivent pas allaiter.

Ophthalmologie :

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, entraînant une myopie aiguë transitoire ou un glaucome secondaire à angle fermé, dont les symptômes comprennent la diminution soudaine de l'acuité visuelle ou de la douleur oculaire. Ces symptômes surviennent typiquement quelques heures à quelques semaines après le début du traitement. Non traité, le glaucome secondaire à angle fermé peut entraîner une perte de la vision permanente.

Le traitement de première intention consiste à cesser l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. On peut devoir envisager un traitement médical ou chirurgical rapide si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition du glaucome secondaire à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamidés ou à la pénicilline.

PRÉCAUTIONS

Méthylidopa :

Une anémie hémolytique acquise est survenue rarement en association avec la méthylidopa. Les taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite doivent être déterminés chez tous les patients présentant des symptômes cliniques indiquant la possibilité d'une anémie. En présence d'anémie, les analyses de laboratoires qui conviennent doivent être effectuées pour déterminer la présence ou l'absence d'une hémolyse. Cesser Apo-Methazide si l'on observe des signes d'anémie hémolytique. L'arrêt de la méthylidopa seulement ou l'instauration d'adrénocorticoïdes a entraîné une rémission rapide de l'anémie. Rarement, des décès sont cependant survenus.

Certains patients traités par la méthylidopa obtiennent un résultat positif au test de Coombs direct. Le mécanisme exact et l'importance de ce phénomène ne sont pas connus. L'incidence de résultats positifs au test de Coombs varie entre 10 à 20 % en moyenne. Si un test positif doit apparaître, c'est habituellement dans les douze mois suivant le début du traitement par la méthylidopa. Ce phénomène est également lié à la dose, et l'incidence est la plus faible chez les patients recevant 1 g ou moins par jour. L'inversion du test de Coombs positif survient dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du médicament. Si une transfusion est nécessaire, le fait de savoir que le patient a déjà eu une réaction positive au test de Coombs va faciliter l'évaluation de la compatibilité croisée. Les patients qui présentent un résultat positif au test de Coombs au moment de l'épreuve de compatibilité croisée peuvent présenter un résultat incompatible dans l'épreuve de compatibilité mineure. Si cela se produit, il faut effectuer un test de Coombs indirect. Si le résultat est négatif, la transfusion peut être effectuée avec le sang qui est par ailleurs compatible dans l'épreuve de compatibilité majeure. Toutefois, si le résultat est positif, l'opportunité de la transfusion avec du sang compatible dans l'épreuve de compatibilité majeure doit être déterminée par un hématologue ou un expert des problèmes de transfusion.

Rarement, on a observé une réduction réversible du nombre de globules blancs avec un effet principalement sur les granulocytes. Le nombre de granulocytes est rapidement revenu à la normale à l'arrêt du médicament. De rares cas d'agranulocytose clinique ont été signalés. Dans chaque cas, le nombre de globules blancs est revenu à la normale à l'arrêt du médicament.

À l'occasion, une fièvre est survenue au cours des trois premières semaines de traitement par la méthylidopa. Dans certains cas, cette fièvre était associée à une éosinophilie ou à des résultats anormaux à un ou plusieurs tests de la fonction hépatique, notamment les taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline (SGPT, SGOT), de bilirubine, le test de Hanger, le temps de prothrombine et la rétention de bromo-sulfone-phthaléine. Une jaunisse, avec ou sans fièvre, apparaissant généralement dans les deux ou trois premiers mois de traitement, peut également survenir. De rares cas de nécrose hépatique mortelle ont été signalés. Une biopsie du foie effectuée chez plusieurs patients présentant une dysfonction hépatique a révélé une nécrose focale microscopique compatible avec une hypersensibilité au médicament. Une détermination périodique de la fonction hépatique et du nombre de globules blancs et de la formule leucocytaire doit être effectuée durant les six à huit premières semaines de traitement, ou chaque fois qu'une fièvre inexplicable se manifeste. En cas de fièvre, d'anomalies à 10 tests de la fonction hépatique, ou de jaunisse, le traitement par la méthylidopa doit être arrêté. Si elles

étaient liées à la méthyl dopa, la température et les anomalies hépatiques sont généralement revenues à la normale lorsque le médicament a été arrêté.

L'hypertension est réapparue à l'occasion après une dialyse chez les patients recevant la méthyl dopa parce que la dialyse élimine le médicament.

Rarement, des mouvements choréo-athétosiques involontaires ont été observés durant le traitement par la méthyl dopa chez les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire bilatérale grave. Si ces mouvements se produisent, arrêter le traitement.

Étant donné que la méthyl dopa produit une fluorescence dans les échantillons d'urine aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut observer des taux urinaires de catécholamines faussement élevés, qui vont interférer avec le diagnostic de phéochromocytome.

La méthyl dopa peut interférer avec les mesures du taux urinaire d'acide urique par la méthode au phosphotungstate, du taux de créatinine sérique par la méthode au picrate alcalin et de la SGOT par les méthodes colorimétriques. Aucune interférence n'a été signalée avec les méthodes spectrophotométriques pour l'analyse de la SGOT.

Hydrochlorothiazide :

Des vérifications attentives doivent être effectuées régulièrement pour déceler les signes de déséquilibre hydrique ou électrolytique, d'hyponatrémie, d'hypokaliémie et d'alcalose hypochlorémique. La mesure des taux sérique et urinaire des électrolytes est particulièrement importante si le patient vomit abondamment ou reçoit des liquides par voie parentérale. Les signes avant-coureurs, quelle que soit la cause, sont la sécheresse de la bouche, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, les douleurs ou crampes musculaires, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie et les troubles gastro-intestinaux.

Une hypokaliémie peut apparaître (particulièrement dans un contexte de forte diurèse) dans les cas de cirrhose, ou lors d'association à un corticoïde ou à l'ACTH, ou en cas d'interférence avec une consommation suffisante de potassium. L'hypokaliémie peut déclencher ou aggraver les effets cardiotoxiques de la digitale (p. ex. : augmentation de l'irritabilité ventriculaire). On peut éviter l'hypokaliémie, ou la traiter, à l'aide de suppléments potassiques ou avec un régime alimentaire riche en potassium.

Toute déficience en chlorure est généralement légère et ne nécessite habituellement aucun traitement spécifique sauf dans certains contextes comme les maladies rénales ou hépatiques. Ce phénomène peut se produire chez des patients œdémateux par temps chaud; le traitement passe alors par la restriction hydrique et non par l'administration de sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie menace la survie. En cas de déplétion sodée, un remplacement approprié constitue le traitement de choix.

L'hydrochlorothiazide peut précipiter un coma hépatique chez le cirrhotique.

Les effets antihypertenseurs d'Apo-Methazide peuvent être accrus après une sympathectomie.

Les thiazides peuvent réduire le taux sérique de PBI sans évidence de perturbation thyroïdienne.

On a observé, sous thiazides à long terme, quelques cas de changements pathologiques dans la glande parathyroïde avec hypercalcémie et hypophosphatémie. On n'a toutefois observé aucune des complications courantes de l'hyperparathyroïdie telles que lithiase rénale, résorption osseuse et ulcère peptique. Il faut interrompre les thiazides avant d'effectuer un bilan parathyroïdien.

Chez certains patients sous thiazides, il peut apparaître une hyperuricémie ou encore une crise de goutte.

Les besoins en insuline des diabétiques peuvent augmenter, diminuer ou demeurer identiques. Un diabète sucré qui était latent peut devenir manifeste pendant l'administration de thiazides.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament pour l'hydrochlorothiazide :

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Le risque d'hypotension orthostatique peut augmenter.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques	Surveiller le taux de potassium sérique.
Agents antidiabétiques (p. ex., insuline et agents hypoglycémisants oraux)	EC	L'hyperglycémie induite par les thiazides peut compromettre la maîtrise de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer un supplément de potassium, au besoin, pour maintenir un taux sérique de potassium suffisant et ajuster la dose des médicaments contre le diabète, au besoin.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres médicaments antihypertenseurs (p. ex., la guanéthidine, la méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'ECA, les ARA et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Médicaments antinéoplasiques, incluant	C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut	On doit surveiller étroitement le statut hématologique des

le cyclophosphamide et le méthotrexate		diminuer l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et augmenter leurs effets myélosuppresseurs.	patients recevant cette association. Un ajustement de la dose des agents cytotoxiques peut être nécessaire.
Séquestrant des acides biliaires, p. ex., la cholestyramine	EC	Les séquestrant des acides biliaires lient les diurétiques thiazidiques dans l'intestin et réduisent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration 4 heures après celle d'un séquestrant des acides biliaires réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administrer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du thiazide, au besoin.
Suppléments de calcium ou de vitamine D	C	Les thiazides diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium des os.	Surveiller le taux de calcium sérique, surtout en cas d'utilisation concomitante avec des suppléments à forte teneur en calcium. Une réduction de la dose ou l'arrêt des suppléments de calcium ou de vitamine D peut être nécessaire.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'utilisation concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque d'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes, et hormone adrénocorticotropique (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée des électrolytes, particulièrement une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Digoxine	EC	Les déséquilibres électrolytiques induits par les thiazidiques, p. ex., l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut entraîner des événements d'arythmie fatals.	Faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou du thiazide, au besoin.

Médicaments qui modifient la motilité intestinale, p. ex., les anticholinergiques, notamment l'atropine et les agents procinétiques, notamment le métoprolol, la dompéridone	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la réduction de la motilité intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un ajustement de la dose des thiazides peut être nécessaire.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉRC	L'hyperuricémie induite par les thiazides peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol ou le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la dose des médicaments contre la goutte peut être nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques diminuent la clairance rénale du lithium et augmentent fortement le risque de toxicité du lithium.	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si une telle utilisation est jugée nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller étroitement les taux de lithium.
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention de sodium et d'eau associée aux AINS nuit aux effets diurétiques et antihypertenseurs des thiazides. La diminution du débit sanguin rénal induite par l'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS, ainsi que les diminutions du TFG induites par les thiazides peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque peuvent présenter un risque accru	Si cette utilisation concomitante est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque d'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants dérivés du curare, p. ex., tubocurarine	C	Les thiazides peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants, comme les dérivés du curare	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Possibilité d'une augmentation	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate.

		des concentrations sériques de topiramate induite par un thiazide.	Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.
--	--	--------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Légende : C = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-médicament pour la méthylidopa :

Lorsque la méthylidopa est utilisée en association avec d'autres antihypertenseurs, une potentialisation de l'action antihypertensive peut survenir. Il faut surveiller étroitement les patients, pour détecter des effets secondaires ou des manifestations inhabituelles d'idiosyncrasies médicamenteuses.

Les patients peuvent avoir besoin de doses réduites d'anesthésiques pendant le traitement par la méthylidopa. Si une hypotension survient pendant l'anesthésie, elle peut généralement être maîtrisée par des vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement par la méthylidopa.

EFFETS INDÉSIRABLES

Méthylidopa :

Une sédation, habituellement passagère, peut être observée pendant la période initiale du traitement ou à chaque augmentation de la dose. La céphalée, l'asthénie ou la faiblesse peuvent être notées comme symptômes précoces et passagers.

Système nerveux central :

Sédation, céphalée, étourdissements, sensation de « tête légère », faiblesse et symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. Rarement, on a signalé des cas de paresthésies, de parkinsonisme, de diminution de l'acuité mentale, de mouvements choréo-athétosiques involontaires, de troubles psychiques comprenant des cauchemars et des psychoses ou dépressions légères et réversibles. Des cas de paralysie de Bell, d'encéphalopathie toxique ont été signalés.

Cardiovasculaire :

Bradycardie, aggravation de l'angine de poitrine. Hypotension orthostatique (diminuer la dose quotidienne). Œdème (et gain de poids), habituellement soulagé par l'administration d'un diurétique. (Cesser la méthylidopa si l'œdème progresse ou si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent).

Gastro-intestinal :

Nausée, vomissements, distension, constipation, flatulence, diarrhée, légère sécheresse de la bouche, glossalgie ou coloration noire de la langue, pancréatite, sialadénite.

Hépatique :

Anomalies aux épreuves de la fonction hépatique, jaunisse, lésion hépatocellulaire.

Hématologique :

Réaction positive au test de Coombs, anémie hémolytique, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie. Résultats positifs aux tests de détection des anticorps antinucléaires, des cellules LE, et du facteur rhumatoïde.

Allergique :

Fièvre liée au médicament, syndrome ressemblant au lupus, myocardite.

Autres :

Congestion nasale, augmentation de l'azote uréique sanguin, grossissement des seins, gynécomastie, hyperprolactinémie, lactation, impuissance, diminution de la libido, réactions dermatologiques comprenant eczéma et éruptions lichénoïdes, nécrolyse épidermique toxique, légère arthralgie, myalgie.

Hydrochlorothiazide :Système gastro-intestinal :

Anorexie, irritation gastrique, nausée, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite.

Système nerveux central :

Étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.

Hématologique :

Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique.

Cardiovasculaire :

Hypotension orthostatique (pouvant être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques).

Hypersensibilité :

Purpura, photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angiite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), fièvre, détresse respiratoire dont pneumonite, réaction anaphylactique.

Autres :

Hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasme musculaire, faiblesse, agitation, vision brouillée transitoire.

En cas de RÉACTIONS INDÉSIRABLES modérées ou graves, il faut réduire la posologie du thiazide ou mettre fin au traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Symptômes :

Méthylidopa :

Un surdosage aigu peut produire une hypotension aiguë avec d'autres réponses majeures attribuables à un dysfonctionnement cérébral et gastro-intestinal (sédation excessive, faiblesse, bradycardie, étourdissements, sensation de « tête légère », constipation, distension, flatulence, diarrhée, nausée, vomissements).

Un surdosage chronique peut produire une hypotension et une syncope, en particulier en présence d'artériosclérose avancée.

Hydrochlorothiazide :

Un surdosage peut causer une diurèse excessive avec déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et déshydratation.

Les signes sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, confusion mentale, délire, convulsions, choc, coma.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Si l'ingestion est récente, un lavage gastrique ou des vomissements peuvent réduire l'absorption; si l'ingestion est moins récente, une perfusion peut être utile pour favoriser l'excrétion urinaire.

Par ailleurs, la prise en charge comprend un traitement symptomatique avec une attention spéciale à la fréquence et au débit cardiaques, au volume sanguin, à l'équilibre électrolytique, à la déshydratation, à la présence d'un iléus paralytique, à la fonction urinaire, au coma hépatique et à l'activité cérébrale.

L'administration de médicaments sympathomimétiques (p. ex., la noradrénaline et l'épinéphrine) peut être indiquée. En cas de difficultés respiratoires, administrer de l'oxygène ou la respiration artificielle. Lorsqu'on soupçonne un surdosage chronique, il faut cesser l'administration du médicament.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La posologie doit être déterminée individuellement pour chaque patient par ajustement posologique de chaque composant séparément. Lorsque l'association à doses fixes dans Apo-Methazide offre la posologie ainsi déterminée, Apo-Methazide peut être utilisé pour le traitement d'entretien. Si un ajustement posologique est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est conseillé d'utiliser les médicaments individuels.

La dose d'entretien habituelle est de 1 à 4 comprimés deux fois par jour.

Bien que quelques patients aient répondu à des doses plus élevées, la dose quotidienne maximale recommandée est de 3,0 g de méthyldopa et 100 à 200 mg d'hydrochlorothiazide. Si la posologie maximale ne procure pas une maîtrise suffisante de la tension artérielle, il est conseillé d'administrer la méthyldopa additionnelle en monothérapie pour obtenir la réponse optimale.

Au besoin, un autre agent antihypertenseur peut être ajouté graduellement, en commençant avec 50 % de la dose de départ habituelle recommandée pour éviter une réduction excessive de la tension artérielle.

Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale peuvent répondre à des doses plus faibles du médicament car la méthyldopa est excrétée principalement par les reins. Des doses plus faibles peuvent être nécessaires chez les patients âgés.

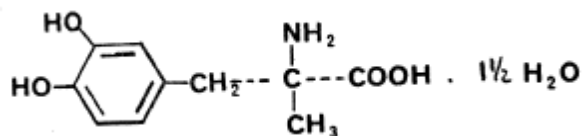
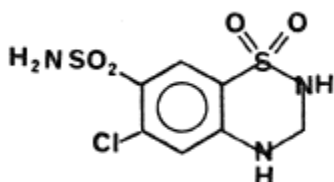
Une tolérance à Apo-Methazide peut survenir à l'occasion sous forme d'un événement en début ou en fin de traitement, mais elle est plus susceptible de survenir entre le deuxième et le troisième mois après l'instauration du traitement. Des patients peuvent nécessiter un ajustement posologique des médicaments individuels pour restaurer une maîtrise efficace de la tension artérielle.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITIONS ET CONDITIONNEMENT

Apo-Methazide-15 : Chaque comprimé pelliculé, de couleur rose et de forme ronde contient 250 mg de méthyldopa USP et 15 mg d'hydrochlorothiazide USP. Ils sont offerts en bouteilles de 100 ou 1 000 comprimés.

Apo-Methazide-25 : Chaque comprimé pelliculé, de couleur blanche et de forme ronde contient 250 mg de méthyldopa USP et 25 mg d'hydrochlorothiazide USP. Ils sont offerts en bouteilles de 100 ou 1 000 comprimés.

En plus des ingrédients actifs, la méthyldopa et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba (poudre), hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge (couleur rouge) et dioxyde de titane.

CHIMIEMéthylidopa :Formule moléculaire : C₁₀H₁₃NO₄ · ½ H₂OPoids moléculaire : 238,24Nom chimique : L-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-sesquihydrate de méthylanine.Description : La méthylidopa se présente sous forme d'une poudre blanche à blanc cassé, inodore, presque insipide.Hydrochlorothiazide :Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂Poids moléculaire : 297,72Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxyde.Description : L'hydrochlorothiazide se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore et au goût légèrement amer.

PHARMACOLOGIE

Méthyl dopa :

La méthyl dopa est un inhibiteur de la décarboxylase qui inhibe la décarboxylation de la dopa, interférant ainsi avec la formation de dihydroxyphényéthylamine (dopamine), un précurseur de la noradrénaline. La formation de sérotonine à partir du 5-hydroxytryptophane est également inhibée par la méthyl dopa.

Il a été démontré que la méthyl dopa influence l'équilibre d'amines physiologiquement importantes dans divers tissus. Elle cause une réduction nette de la concentration tissulaire de sérotonine, de noradrénaline et d'épinéphrine, qui varie selon les tissus. La réduction de la concentration de noradrénaline dans les tissus est apparemment liée à la formation d'alpha-méthyl noradrénaline, un métabolite de la méthyl dopa, qui déplace la noradrénaline des neurones adrénergiques.

L'alpha-méthyl noradrénaline, en devenant un faux transmetteur, peut intervenir dans l'action antihypertensive. L'effet de la méthyl dopa sur les amines adrénergiques est réversible.

La méthyl dopa est de structure similaire aux acides aminés naturels précurseurs des amines qui sont responsables de la médiation adrénergique des impulsions nerveuses autonomes.

Absorption, distribution et excrétion :

Environ la moitié de la méthyl dopa administrée par voie orale est absorbée. Elle apparaît rapidement dans l'urine, principalement sous forme du composé intact et de ses conjugués. La quantité totale absorbée et la distribution des métabolites dans l'urine peuvent varier considérablement chez des sujets différents et de jour en jour chez un même patient.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est à la fois un diurétique et un antihypertenseur. Il inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure dans le segment distal et cause une perte, généralement minime, de bicarbonate. L'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion rénale du calcium, probablement par action directe sur le transport rénal. L'excrétion du magnésium est augmentée.

Absorption, distribution et excrétion :

L'absorption de l'hydrochlorothiazide par le tractus gastro-intestinal est relativement rapide puisqu'on observe un effet diurétique démontrable dans l'heure qui suit et un effet maximal dans les 4 heures. Son action persiste pendant 6 à 12 heures environ. L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par le rein.

TOXICOLOGIE

Méthylidopa :

Dans le cadre d'une étude publiée de toxicité orale chez le rat d'une durée de six semaines, la méthylidopa a été administrée à des doses de 1 000, 2 000 et 3 000 mg/kg respectivement. On a observé une sédation liée à la dose qui a diminué à mesure que l'étude progressait. Un léger retard de croissance a été observé à la dose la plus élevée, en particulier chez les mâles.

Dans le cadre d'une étude publiée de toxicité orale chez le rat d'une durée de 38 semaines, la méthylidopa a été administrée à des doses de 200, 600 et 1 800 mg/kg. On a observé une flacidité, un écoulement oculaire et nasal de porphyrine, une polyurie, une distension abdominale. Une légère perte de poids corporel a été observée aux doses les plus élevées, plus fréquemment chez les hommes. À l'examen pathologique macroscopique, un pigment granulaire noir a été observé dans les reins (de façon unilatérale) de nombreux rats ayant reçu la dose la plus élevée.

Lors d'une étude de toxicité chez le chien d'une durée de 26 semaines, la méthylidopa a été administrée en capsules de gélatine à 150, 450 et 1 350 mg/kg. Des selles molles et un larmolement ont été observés à toutes les doses. Rarement, des vomissements ont également été observés.

Les résultats des études publiées sur la tératogénicité et la reproduction, dont une étude menée sur trois générations de souris, une étude menée sur deux portées chez le rat et des études de tératogénicité chez le lapin n'ont pas révélé d'effets indésirables importants.

Hydrochlorothiazide :

Les résultats publiés des études de toxicité orale chronique sur 6 mois menées chez des rats ayant reçu l'hydrochlorothiazide à une dose allant jusqu'à 2 g/kg/jour, et chez des chiens ayant reçu jusqu'à 250 mg/kg/jour, n'ont montré aucune toxicité attribuable à l'administration du médicament.

Des études sur la reproduction chez la souris et le rat et une étude de tératologie chez le lapin n'ont montré aucun effet attribuable à l'administration du médicament.

Association de méthylidopa et d'hydrochlorothiazide :

Des rats ont reçu la méthylidopa à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour plus l'hydrochlorothiazide à 100 mg/kg/jour; et des chiens ont reçu la méthylidopa à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour plus l'hydrochlorothiazide à 200 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Une sédation a été observée chez le rat et une diarrhée chez le chien. Cette étude n'a révélé aucun changement histopathologique cliniquement significatif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agenuw T.M., Irvine R.O.H. et North J.D.K. Methyldopa and Hydrochlorothiazide compared with Reserpine and Hydrochlorothiazide in Hypertension. *British Medical Journal* 2, p. 781, 28 sept. 1963.
2. Amery A., Bulpitt C., De Schaepdryver A. et Fagard R., *et al.* Glucose Intolerance During Diuretic Therapy. Results of Trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *The Lancet*, p. 681-683, 1^{er} avril 1978.
3. Beyer K.H. Jr. The basis for Modern Diuretic Therapy. *Clinical Therapeutics*, Vol. 1, N° 6, p. 425-443, 1978.
4. Brest A.N. et Moyer J.H. Decarboxylase inhibitors in the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 9, 116, janvier 1962.
5. Johnson P., Kitchin A.H., Lowther C.P. et Turner R.W.D. Treatment of hypertension with methyldopa. *British Medical Journal* 1, p. 133; 15 janvier 1966.
6. Kakaviatos N., Chupkovich V. et Finnerty F.A. Comparison of alpha-methyldopa with standard anti hypertensive therapy in man. *Am. J. Cardiol.*;13, 489, avril 1964.
7. Lake R.C., Ziegler M.G., Coleman M.D. et Kopin I.J. Hydrochlorothiazide-induced sympathetic hyperactivity in hypertensive patients. *Clin.Pharmacol. Ther.*, Vol. 26, N° 4, octobre 1979.
8. Mohamadi M., Bivins L. et Becker K. Effect of Thiazides on Serum Calcium. *Clin. Pharmacol. Ther.*, Vol. 26 (3), 390-394, sept. 1979.
9. Peck H.M., Mattis P.A. et Zawoiski E.J. Evaluation of Drugs for their Effects on Reproduction and Fetal Development. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 85, 19, -29, 1965.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
APO-METHAZIDE

(comprimés de méthildopa et d'hydrochlorothiazide)

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre APO-METHAZIDE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-METHAZIDE. Parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-METHAZIDE.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

APO-METHAZIDE est recommandé pour le traitement d'entretien chez les patients qui présentent une hypertension essentielle.

Les effets de ce médicament :

APO-METHAZIDE contient une association de deux médicaments, la méthildopa et l'hydrochlorothiazide :

- La méthildopa diminue la tension artérielle en position couchée et debout.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique qui augmente la sécrétion urinaire.

Ensemble, ils abaissent la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer de prendre APO-METHAZIDE régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas APO-METHAZIDE dans les circonstances suivantes :

- vous êtes allergique à la méthildopa et à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous êtes allergique à tout dérivé des sulfonamides. La plupart de ces médicaments ont un ingrédient actif dont le nom se termine en « -MIDE »;
- vous avez de la difficulté à uriner ou vous ne produisez pas d'urine;
- vous allaitez (APO-METHAZIDE passe dans le lait maternel);
- vous avez une maladie active du foie.

Les ingrédients médicinaux sont :

Méthildopa et hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cire de carnauba (poudre), hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge (couleur rouge) et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Comprimé; méthildopa et hydrochlorothiazide
250 mg/15 mg
250 mg/25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre APO-METHAZIDE, vous devez parler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien :

- si vous êtes allergique à la pénicilline;
- si vous êtes atteint de diabète ou de maladie hépatique ou rénale;

- si vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- si vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de sueurs excessifs;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- si vous avez subi une sympathectomie (une intervention chirurgicale consistant à enlever une partie d'un nerf de votre moelle épinière)
- si vous souffrez de phéochromocytome (une tumeur des glandes surrénales);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous êtes en dialyse.

L'hydrochlorothiazide contenu dans APO-METHAZIDE peut causer des troubles oculaires soudains :

- **Myopie** : myopie ou vision trouble soudaines.
- **Glaucome** : augmentation de la tension dans les yeux, douleur oculaire. Non traité, il peut entraîner une perte permanente de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à la prise d'APO-METHAZIDE et peuvent survenir quelques heures à quelques semaines après le début du traitement.

Vous pourriez présenter une sensibilité au soleil pendant la prise d'APO-METHAZIDE. Vous devez réduire au minimum votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Votre médecin peut vous dire de limiter votre consommation de liquides. Il peut aussi vous dire d'avoir une alimentation riche en potassium pendant que vous prenez APO-METHAZIDE. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ne tentez pas d'effectuer des tâches exigeant une attention spéciale avant de savoir comment vous réagissez à APO-METHAZIDE. Vous pourriez éprouver des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements, en particulier après la première dose et lorsqu'on augmente la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments et produits qui peuvent interagir avec APO-METHAZIDE sont les suivants :

- hormone adrénocorticotropique (ACTH) utilisée pour traiter le syndrome de West;
- alcool, barbituriques (somnifères), ou narcotiques (analgésiques puissants). Ils peuvent causer une hypotension et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout;
- amphotéricine B (médicament antifongique);
- médicaments contre le cancer, incluant le cyclophosphamide et le méthotrexate; antidépresseurs, particulièrement les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS), incluant le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- antidiabétiques, incluant l'insuline et les antidiabétiques oraux;
- résines chélatrices des acides biliaires (utilisés pour réduire le taux

- de cholestérol);
- suppléments de calcium ou de vitamine D;
- corticoïdes (utilisés contre la douleur ou l'enflure articulaires);
- digoxine (médicament contre les troubles cardiaques);
- médicaments qui augmentent ou réduisent la motilité intestinale, incluant l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- médicaments contre l'épilepsie, incluant la carbamazépine et le topiramate;
- médicaments contre la goutte, incluant l'allopurinol et le probénécide;
- lithium (utilisé contre le trouble bipolaire);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS; utilisés pour diminuer la douleur et l'enflure), notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- d'autres médicaments antihypertenseurs. En association avec APO-METHAZIDE, ils peuvent causer une hypotension excessive;
- myorelaxants (utilisés contre les spasmes musculaires), y compris le tubocurare;
- anesthésiques utilisés en chirurgie.

- saignements sous la peau, éruption cutanée, taches rouges sur la peau.
- vision teintée en jaune (xanthopsie)
- sécheresse de la bouche, soif,
- grossissement des seins chez les hommes et les femmes

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l'un de ces effets vous touche gravement.

APO-METHAZIDE peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre médecin décidera du moment où effectuer des épreuves de laboratoire et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypotension : étourdissements, évanouissement, vertiges. Peut survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	√	
	Fièvre	√	
	Diminution du taux sanguin de potassium : rythme cardiaque irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		√
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		√

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-METHAZIDE exactement tel que prescrit. Il est recommandé de prendre chaque dose environ à la même heure chaque jour.

APO-METHAZIDE peut être pris avec ou sans nourriture. Si APO-METHAZIDE cause un dérangement d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Pour chaque patient, la posologie doit être ajustée individuellement pour chaque composant séparément. La dose d'entretien habituelle est : 1 à 4 comprimés deux fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 3 g de méthildopa et 100 à 200 mg d'hydrochlorothiazide.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'APO-METHAZIDE, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez jamais une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- crampes, spasmes et douleurs musculaires, faiblesse, fatigue musculaire, douleur articulaire
- léthargie, somnolence, agitation
- étourdissements, picotements dans les doigts, maux de tête;
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, dérangement d'estomac, hypertrophie des glandes de la bouche;
- diminution de la libido, impuissance,

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Maladie rénale : variation dans la fréquence de la miction, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√	
Maladie hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Augmentation de la glycémie : miction, soif et faim fréquentes	√		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	
Rare			
Diminution de la numération plaquettaire : bleus, saignements, fatigue, faiblesse		√	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, maux, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe;		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Mouvements choréo-athétosiques : mouvements involontaires, torsions et contorsions.		√	
Très rare			
Nécrolyse épidermique toxique : desquamation grave de la peau, surtout autour de la bouche et des yeux			√
Fréquence inconnue			
Troubles oculaires : – Myopie : myopie ou vision trouble soudaines – Glaucome : augmentation de la tension dans les yeux, douleur oculaire			√
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		√	
Tachycardie/Bradycardie : battements cardiaques lents ou rapides		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Aggravation d'une angine de poitrine : douleurs thoraciques		√	
Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds	√		

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES 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, ou
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance Santé Canada**
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, 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 à 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 donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au : 1-800-667-4708.

On peut également se procurer la présente notice à : <http://www.apotex.ca/produits>

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Date de révision : 21 janvier 2013