

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-MIDODRINE

Comprimés de chlorhydrate de midodrine, USP

Comprimés de 2,5 et 5 mg

Vasopresseur

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**Date de révision :
16 octobre 2018**

Numéro de contrôle : 219481

Pr APO-MIDODRINE
Comprimés de chlorhydrate de midodrine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé / 2,5 mg, 5 mg	Amidon, cellulose microcristalline, laque d'aluminium jaune FD&C n° 6 à 40 % (comprimés à 5 mg seulement), silice colloïdale et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

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

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

Gériatrie (> 65 ans) : APO-MIDODRINE peut être utilisé chez les patients âgés de 65 ans et

plus qui ont une fonction rénale et hépatique normale.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation d'APO-MIDODRINE n'est pas recommandée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

APO-MIDODRINE est contre-indiqué chez les patients atteints de :

- hypertension;
- vasculopathie oblitérante ou spasmodique;
- cardiopathie organique sévère;
- maladie rénale aiguë;
- insuffisance rénale;
- rétention urinaire;
- hypertrophie de la prostate avec formation d'urine résiduelle;
- phéochromocytome;
- hyperthyroïdie ou thyrotoxicose;
- glaucome à angle fermé; ou
- hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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

On a observé de façon globale une hypertension systolique aux alentours de 200 mm Hg chez environ 11,6 % des patients traités avec 10 mg de chlorhydrate de midodrine, dans 4 études cliniques contrôlées. On avait tendance à noter une pression systolique de ce niveau plus spécialement chez des patients présentant une tension artérielle relativement élevée avant le traitement (moyenne : 170 mm Hg). On n'a pas d'expérience sur le traitement de patients présentant une pression systolique initiale en décubitus supérieure à 180 mm Hg, étant donné

que ces patients étaient exclus des études cliniques. L'emploi d'APO-MIDODRINE chez ces patients n'est pas recommandé. L'emploi du chlorhydrate de midodrine augmente également la pression artérielle en position assise et il est donc essentiel de surveiller la tension en décubitus et en position assise chez les patients traités avec APO-MIDODRINE (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

Arythmies cardiaques : APO-MIDODRINE ne doit pas être administré en présence de tachyarythmie non corrigée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

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

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

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

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

	PLACEBO	MIDODRINE
Effet indésirable	% des patients	% des patients
Paresthésie ¹	4,5	18,3
Pilo-érection	0	13,4
Dsyurie ²	0	13,4
Prurit ³	2,3	12,2
Hypertension en décubitus ⁴	0	7,3
Frissons	0	4,9
Douleurs ⁵	0	4,9
Éruption cutanée	1,1	2,4

-
- ¹ Inclut paresthésie, paresthésie du cuir chevelu et hypersthésie de la peau.
² Inclut dysurie, augmentation de la fréquence urinaire, troubles de la miction, rétention urinaire (6 %), mictions impérieuses.
³ Inclut prurit du cuir chevelu (11 %).
⁴ Inclut aggravation de l'hypertension en décubitus (2,4 %).
⁵ Inclut douleurs abdominales et aggravation des douleurs.

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

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

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

Troubles psychiatriques : Peu fréquents : troubles du sommeil, insomnie

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

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

Troubles digestifs : Fréquents : brûlures d'estomac, stomatite

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

Corticostéroïdes : Les patients prenant des stéroïdes qui retiennent le sel (p. ex. fludrocortisone), avec ou sans addition de sel, peuvent éprouver un effet vasopresseur excessif à la suite d'un traitement à la midodrine, surtout en décubitus. On peut atténuer les risques d'effets hypertenseurs avec la midodrine en diminuant la dose de fludrocortisone ou en diminuant l'apport de sel avant d'amorcer le traitement à la midodrine. Les patients qui reçoivent de la midodrine en concomitance avec des minéralcorticoïdes ou des glucocorticoïdes (p. ex., fludrocortisone) pourraient présenter un risque plus élevé de glaucome ou d'augmentation de la pression intraoculaire et doivent donc être surveillés de près.

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement avec APO-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) devrait être amorcé sous surveillance médicale étroite, dans un environnement contrôlé comme un hôpital, une clinique ou un bureau médical. La tension artérielle (en décubitus et en position assise) devrait être prise

toutes les heures au cours des 3 heures suivant la première et la deuxième dose d'un schéma posologique basé sur 3 prises quotidiennes. On adoptera la même approche quand on augmente la posologie.

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

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

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

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

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

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

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

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

SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage avec APO-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) pourraient comprendre l'hypertension, la pilo-érection (chair de poule), une sensation de froid et la rétention urinaire. On a signalé 2 cas de surdosage avec le chlorhydrate de midodrine, chez des jeunes hommes dans les 2 cas. Un patient a ingéré des gouttes de chlorhydrate de midodrine,

équivalant à 250 mg, et développé une pression systolique supérieure à 200 mm Hg; il a été traité avec une injection i.v. de 20 mg de phentolamine et a quitté l'hôpital le soir même sans autre symptôme. L'autre patient a ingéré 205 mg de chlorhydrate de midodrine (41 comprimés à 5 mg) et a été découvert léthargique et incapable de parler, ne répondant pas à la voix, mais répondant aux stimuli douloureux, hypertendu et bradycardique. Un lavement gastrique a été réalisé et le patient était parfaitement remis le lendemain; il n'a présenté aucune séquelle.

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

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

On peut éliminer la desglymidodrine par dialyse

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

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

Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études métaboliques vraiment complètes, il semble que la déglycination de la midodrine en desglymidodrine a lieu dans plusieurs tissus et que les deux composés sont métabolisés partiellement par le foie. Ni la midodrine ni la desglymidodrine ne sont des substrats de la monoamine-oxydase.

La midodrine et la desglymidodrine sont toutes deux rapidement éliminées de l'organisme, surtout par le rein. La clairance rénale de la desglymidodrine est environ 385 mL/min, la plus grande partie, environ 80 % étant éliminée par sécrétion active. On n'a pas étudié le mécanisme réel de sécrétion active, mais il se pourrait qu'elle ait lieu par l'entremise d'un système de sécrétion des bases responsable de la sécrétion de plusieurs autres médicaments qui sont des bases (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Près de 91 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 24 heures. Entre 40 et 60 % du matériel retrouvé dans l'urine est présent sous forme de desglymidodrine et environ 2 à 5 % sous forme de midodrine non métabolisée. Les produits de dégradation non identifiés n'excèdent pas 3,9 % du matériel urinaire. La midodrine traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) sont offerts dans les teneurs ci-dessous pour administration orale.

Comprimés APO-MIDODRINE à 2,5 mg : Chaque comprimé blanc et rond, portant une rainure et l'inscription « MID » sur « 2.5 » d'un côté, contient 2,5 mg de chlorhydrate de midodrine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés APO-MIDODRINE à 5 mg : Chaque comprimé orange et rond, portant une rainure et l'inscription « MID » sur « 5 » d'un côté, contient 5 mg de chlorhydrate de midodrine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

En plus du chlorhydrate de midodrine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale et stéarate

de magnésium. Les comprimés APO-MIDODRINE à 5 mg contiennent aussi le colorant suivant : laque d'aluminium jaune FD&C n° 6 à 40 %.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de midodrine

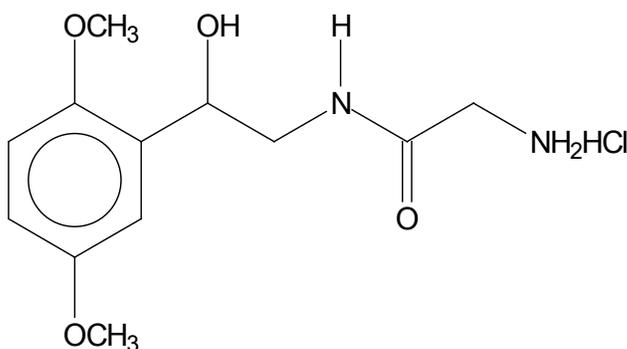
Nom chimique : (1) 2-amino-N-[2-(2,5-diméthoxyphényl)-2-hydroxyéthyl]-, monohydrochloride, (±)-acétamide;

(2) (±)-2-Amino-N-(β-hydroxy-2,5-diméthoxyphénéthyl)acétamide monohydrochloride

Formule moléculaire et poids moléculaire : Base : $C_{12}H_{18}N_2O_4$, 254,28 g/mol

Sel : $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$, 290,75 g/mol

Structure chimique :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de midodrine est une poudre de couleur blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et peu soluble dans le méthanol. Le tableau suivant présente la solubilité aqueuse de la midodrine selon la plage du pH physiologique.

Solvant	Valeur du pH	Solubilité (mg/mL)
H ₂ O	6,31	> 10
HCl 0,1N	1,17	> 10
HCl 0,01N	2,09	> 10

Liquide gastrique simulé	1,25	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 2,5	2,50	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 3,5	3,51	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 4,5	4,52	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 5,5	5,51	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 6,0	6,01	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 6,8	6,80	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 7,2	7,21	> 10
Solution tampon de phosphate de potassium, pH de 7,5	7,51	> 10

pKa : 7,75 (calculé à l'aide de ACD/Labs, version 6,0)

pH : 4,86 (solution aqueuse à 1 %)

Point de fusion : 192 à 193 °C

Coefficient de partage octanol/eau : -0,66 ± 0,49 (base libre)
(calculé à l'aide de ACD/Labs, version 6,0)

ÉTUDES CLINIQUES

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

La midodrine a fait l'objet de quatre grandes études contrôlées de 4 semaines, 3 semaines, 4 jours et 1 jour, respectivement. Toutes les études étaient à répartition aléatoire, à double insu et menées auprès de patients souffrant d'hypotension orthostatique, quelle qu'en soit la cause, et de chutes de la tension systolique au passage de la position couchée à la position debout d'au moins 15 mm Hg accompagnées au moins d'étourdissements/sensations de vertige modérés. Les patients présentant une hypertension préexistante en décubitus supérieure à 180/110 mm Hg ont été systématiquement exclus de l'étude. Dans l'étude de 4 semaines réalisée auprès de 104 patients, la midodrine (10 mg) a provoqué une augmentation significative de la tension artérielle systolique en position debout se chiffrant à 22 mm Hg (28 %) comparativement à 3 mm Hg (4 %) pour le groupe placebo. La dose de 2,5 mg a entraîné une hausse tensionnelle de 9 mm Hg (14 %). Le pourcentage d'augmentation de la tension artérielle systolique pour toutes les doses de midodrine (2,5 mg, 5 mg et 10 mg) et pour les doses de 5 mg et de 10 mg réunies était significativement supérieur à celui obtenu avec le placebo, et la réponse à la dose était linéaire.

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

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

Dans une étude de 1 journée effectuée auprès de 70 patients, après la prise de midodrine en

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

Biodisponibilité comparative

On a mené une étude de biodisponibilité comparative chez des hommes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la midodrine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'APO-MIDODRINE ou d'AMITINE® en comprimés. Les résultats des données d'observation sont résumés ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Midodrine (dose : 1 x 5 mg) – Données d'observation/sujets à jeun Données relatives à la midodrine				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	APO-MIDODRINE	AMITINE®†		
ASC _T (ng•h/mL)	16,5492	16,1900	102	97,8 à 107
	17,425 (27,7)	17,098 (28,2)		
ASC _I (ng•h/mL)	17,0043	16,6846	102	97,6 à 106
	17,844 (27,0)	17,548 (27,4)		
C _{MAX} (ng/mL)	21,0466	20,5245	103	88,0 à 120
	22,891 (39,1)	22,674 (36,1)		
T _{MAX} * (h)	0,557 (44,6)	0,623 (57,6)		
T _½ * (h)	0,481 (22,7)	0,513 (26,0)		
* Moyennes arithmétiques (CV %).				
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.				
† Amatine® est fabriqué par Shire Canada Inc., Canada, et a été acheté au Canada.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë de la midodrine se résume comme suit :

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

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

Toxicité subaiguë : La midodrine a été administrée à des rats (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) à l'aide d'une sonde gastrique pendant une période maximale de 20 jours à raison de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Des altérations du myocarde caractéristiques de celles produites par des agents sympathomimétiques et se traduisant par des foyers de fibres

myocardiques dégénératives et une prolifération cellulaire du tissu conjonctif ont été observées sans qu'on puisse déterminer avec certitude leur relation avec la dose. Les femelles ayant reçu la midodrine par voie orale à raison de 5, 10 et 20 mg/kg ont présenté une dégénérescence graisseuse dans la région entourant les lobes hépatiques, avec une diminution du contenu glycogénique; les mâles ont montré une augmentation du volume cellulaire hépatique sans accumulation graisseuse avec des cellules riches en glycogène. Ces altérations hépatiques étaient fonction de la dose.

Toxicité chronique : Des études de toxicité d'une durée de 6 mois ont été réalisées chez des rats et des chiens. Dans l'une de ces études, des rats Sprague-Dawley (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) ont reçu par voie orale 1, 5 et 20 mg/kg de midodrine. Dans une deuxième étude, les rats (10 mâles et 10 femelles pour chacune des doses) ont reçu une dose de 0,3 mg/kg par voie orale. On a observé une légère infiltration graisseuse dans le foie des rats mâles traités à raison de 5 mg/kg. Les variations dans le niveau des activités des enzymes hépatiques et plasmatiques ne suivaient aucun modèle permettant d'établir un lien direct avec la midodrine. Les études de toxicité chronique d'une durée de 6 mois effectuées chez des chiens (2 mâles et 2 femelles pour chacune des doses) recevant des doses pouvant aller jusqu'à 12,5 mg/kg/jour ont montré une dégénérescence sporadique des fibres myocardiques accompagnées de lignées de fibrocytes dans le myocarde. Les épreuves d'exploration de la fonction hépatique sont demeurées dans les limites normales. L'horripilation et la mydriase, au début importantes et fonction de la dose, ont graduellement disparu après plusieurs semaines de traitement continu. Des vomissements ont été observés au cours des première et deuxième semaines de l'étude, sur une période de 1 à 5 jours. Dans une autre étude de toxicité chronique, des chiens (3 mâles et 3 femelles pour chacune des doses) ont reçu de la midodrine par voie orale à des doses allant jusqu'à 27 mg/kg/jour pendant 6 mois. La dose de 9 mg/kg/jour a initialement provoqué l'horripilation, la mydriase et des vomissements, qui se sont tous estompés au fil du temps. À la dose maximale de 27 mg/kg/jour, on a observé une sédation légère ou modérée qui a été associée à une diminution de l'apport alimentaire et à un gain de poids. On a également constaté une réduction significative du poids du cœur et de la rate, ainsi qu'une augmentation significative du poids des poumons, du foie et des reins.

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

Études de reproduction : L'effet de la midodrine sur la fonction reproductrice a été évalué au moyen du test du gène létal dominant chez des souris CFLP mâles. La midodrine a été administrée par voie orale pendant 5 jours consécutifs à des souris mâles (20 pour chacune des doses) à raison de 9, 27 et 81 mg/kg/jour. Deux jours après la fin du traitement, les souris ont été appariées pendant une semaine avec des femelles non traitées (120 pour chacune des doses). Le taux d'implantation fœtale, la taille de la portée et la mortalité post-implantation n'ont pas été affectés par le traitement. La midodrine a été administrée par gavage à des rats Sprague-Dawley (20 femelles pour chacune des doses) à des doses de 0,1, 1,5 et 20 mg/kg/jour durant la période comprise entre le 6^e et le 15^e jour de la gestation. Le médicament n'a eu aucun effet sur la gestation ni sur le fœtus aux doses de 0,1 et 1,5 mg/kg/jour. À la dose de 20 mg/kg/jour, on a constaté des réductions significatives du taux de réabsorption et du poids corporel des fœtus.

Les mères ont accusé des réductions significatives sur le plan de l'alimentation et de la vitesse de gain pondéral. L'effet du gavage oral à la midodrine aux doses de 0,1, 1,5 et 20 mg/kg/jour effectué du 6^e au 18^e jour de gestation a été étudié chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (10 femelles par dose). Le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus étaient normaux aux deux doses les plus faibles. À la dose de 20 mg/kg/jour cependant, un taux de mortalité post-implantation de 88,2 % a été enregistré et le poids corporel des lapereaux mis bas était considérablement réduit. Les mères étaient ataxiques et leur consommation de nourriture ainsi que leur gain pondéral étaient significativement réduits.

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

RÉFÉRENCES

- 1) Bradbury S and Eggleston C Postural Hypotension: A report of three cases. *American Heart Journal* 1925; 1:73-86.
- 2) Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M and Fouad-Tarazi FM: Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95(1):38-48.
- 3) Kolassa N, Schutzenberger WG, Wiener H and Krivanek P: Plasma level of the prodrug midodrine and its active metabolite in comparison with the alpha-mimetic action in dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979; 238(1): 96-104.
- 4) Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN and McElligott MA: Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997; 277(13):1046-1051.
- 5) Pittner H, Stormann H and Enzenhofer R: Pharmacodynamic actions of midodrine, a new alpha-adrenergic stimulating agent, and its main metabolite, ST 1059. *Arzneim - Forsch Drug Res* 1976; 26(12):2145-2154.
- 6) Pittner H and Turneim K: Pulmonary and systemic circulatory effects of midodrine, a new sympathomimetic and its metabolite, ST 1059. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; 207(1): 180- 192.
- 7) Polinsky RJ, Kopin IL, Ebert EH, *et al.*: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 1981; 31:1-7.
- 8) Schirger A, Sheps SG, Thomas JE and Fealey RD: Midodrine. A new agent in the management of idiopathic orthostatic hypotension and shy-drager syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 1981; 56:429-433.
- 9) Shy GM and Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch Neurology* 1960; 2:511-527.
- 10) Thulesius O: Pathophysiological classification & diagnosis of orthostatic hypotension. *Cardiology* 1976; 61(Suppl. 1):180-190.
- 11) Thulesius O, Gjores JE and Berlin E: Vasoconstrictor effect of midodrine, ST 1059, noradrenaline, etilefrine and dihydroergotamine on isolated human veins. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16:423-424.
- 12) Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN and Low PA: A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51(1): 120-124.
- 13) Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, Sheps SG, Schirger A and Fealey RD: Pharmacodynamics of midodrine, and antihypotensive agent. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(5):586-591.

- 14) Monographie de produit – AMATINE® (chlorhydrate de midodrine) en comprimés.
Shire Canada Inc. Date de révision : 19 mars 2009, n° de contrôle : 126680.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-MIDODRINE

Comprimés de chlorhydrate de midodrine, USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser APO-MIDODRINE :

APO-MIDODRINE est utilisé chez certains patients qui ont une basse tension artérielle quand ils passent d'une position assise ou couchée à une position debout.

On l'utilise aussi chez les personnes qui ne peuvent effectuer adéquatement leurs tâches quotidiennes, même après avoir apporté des changements à leur mode de vie et suivi d'autres traitements.

Les effets de ce médicament :

La midodrine exerce une contraction des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une augmentation de la tension artérielle.

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

Avant de prendre APO-MIDODRINE, consultez votre médecin dans l'un ou l'autre des cas suivants :

- Tension artérielle élevée;
- Problèmes liés à vos vaisseaux sanguins, notamment un blocage, un rétrécissement ou des spasmes;
- Maladie cardiaque grave;
- Maladie rénale;
- Difficulté à uriner;
- Prostate anormalement grosse et difficulté à vider complètement votre vessie;
- Phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale entraînant la libération excessive d'hormones régulant la tension artérielle);
- Glande thyroïde hyperactive;
- Troubles visuels soudains, comme la perte de la vision périphérique ou l'apparition de halos autour des lumières;
- Allergie au chlorhydrate de midodrine ou à l'un

des ingrédients non médicinaux indiqués à la section « Ingrédients non médicinaux »

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de midodrine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés APO-MIDODRINE à 2,5 mg et à 5 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale et stéarate de magnésium. Les comprimés APO-MIDODRINE à 5 mg contiennent aussi le colorant suivant : laque d'aluminium jaune FD&C n° 6 à 40 %.

Les formes posologiques sont :

APO-MIDODRINE est offert en comprimés de 2,5 mg et de 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

APO-MIDODRINE peut causer une élévation marquée de la tension artérielle lorsque le patient passe en position couchée. Cessez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez des symptômes comme des palpitations, des bourdonnements d'oreilles, maux de tête, une vision brouillée, etc.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-MIDODRINE si vous :

- prenez un médicament qui figure dans la section « Interactions médicamenteuses »;
- avez de la difficulté à uriner;
- présentez des battements cardiaques rapides;
- êtes atteint de diabète ou avez des antécédents de troubles visuels comme le glaucome;
- présentez des problèmes de rein ou de foie;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- avez moins de 18 ans.

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines :

Il est peu probable qu'APO-MIDODRINE nuise à votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Faites preuve de prudence si vous vous sentez étourdis ou avez une sensation de « tête légère » pendant que vous conduisez ou utilisez des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez toujours à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments en vente libre.

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-MIDODRINE comprennent les suivants :

- Glucosides digitaliques (p. ex. digoxine, digitoxine);
- Médicaments de type adrénaline (p. ex. phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, phénylpropanolamine ou dihydroergotamine);
- Alpha-bloquants (p. ex. phentolamine, prazosine, doxazosine et labétalol);
- Bêtabloquants (p. ex. aténolol, bisoprolol, acébutolol, propranolol);
- Médicaments qui peuvent augmenter votre tension artérielle (p. ex. hormones thyroïdiennes et certains antidépresseurs, comme la phenelzine et la sélégiline);
- Stéroïdes causant une rétention de sel (p. ex. fludrocortisone)
- Atropine;
- Réserpine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le traitement par APO-MIDODRINE doit être amorcé sous supervision médicale étroite, pour que votre tension artérielle soit surveillée de près. La dose de départ d'APO-MIDODRINE est de 2,5 mg 3 fois par jour, ou selon les directives de votre médecin. Le médicament doit être pris le jour, lorsque vous êtes plus susceptible d'être en position debout. APO-MIDODRINE ne doit pas être pris après le repas du soir ni moins de 4 heures avant le coucher.

Surdose :

Les symptômes de surdose de midodrine peuvent comprendre une élévation de la tension artérielle (battements de cœur plus forts ou plus lents, impression de bourdonnements d'oreilles, maux de tête ou vision brouillée), chair de poule, sensation de froid et difficulté à uriner.

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-MIDODRINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, vous devez la prendre dès que possible. Par contre, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez cette dose et continuez avec la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents d'APO-MIDODRINE sont les suivants : tension artérielle élevée en passant à la position assise; picotements démangeaisons ou sensation de brûlure de la peau, surtout sur le cuir chevelu; chair de poule; frissons; troubles urinaires; faiblesse anormale; étourdissements; douleur dans la partie supérieure de l'estomac; dressement des poils; maux de tête; essoufflement; nausées; nervosité; irritation; douleur; éruptions cutanées.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Tension artérielle élevée en position couchée (palpitations, bourdonnements d'oreilles, maux de tête, vision brouillée)			X
Fréquent	Troubles urinaires (besoin urgent d'uriner et douleur lorsque vous urinez; difficulté à commencer à uriner; jet d'urine très faible et intermittent; difficulté à vider complètement votre vessie; besoin fréquent d'uriner)		X	
Peu fréquent	Occlusion de la veine centrale de la rétine (vision brouillée; vision ondulée; apparition de petits points noirs; perte de vision soudaine et complète)		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Peu fréquent	Ralentissement des battements cardiaques (étourdissements/faiblesse plus fréquents, perte de conscience)			X

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Conservez-le à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Gardez-le hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclaration des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Appelez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-MIDODRINE :

- vous pouvez communiquer avec votre professionnel de la santé;
- vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 16 octobre 2018