

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-GAIN

**Solution topique de minoxidil USP
à 20 mg/mL (2 % p/v)**

Traitement pour la repousse des cheveux

CE PRODUIT EST POUR LES HOMMES SEULEMENT

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

**DATE DE RÉVISION :
06 janvier 2020.**

Numéro de contrôle de la présentation : 232446

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES.....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	18
TOXICOLOGIE.....	23
BIBLIOGRAPHIE	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	33

APO-GAIN

Solution topique de minoxidil USP 20 mg/mL (2 %)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution à 20 mg/ml (2 % p/v)	Alcool (63 %), propylèneglycol et eau

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- APO-GAIN (solution topique de minoxidil à 2 %) est indiqué pour le traitement de l'alopecie androgénétique masculine (calvitie masculine) sur le dessus de la tête (vertex).
- L'utilisation de APO-GAIN pour la repousse des cheveux n'est pas approuvée chez les femmes.
- L'efficacité de APO-GAIN contre l'alopecie fronto-temporale n'a pas été démontrée lors d'essais cliniques.
- APO-GAIN : l'effet est maintenu tant que le produit est utilisé. L'arrêt du traitement entraînera la perte de la nouvelle repousse dans les 3 mois suivants environ, et la chute des cheveux se poursuivra.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de APO-GAIN chez les hommes âgés de plus de 65 ans n'ont pas fait l'objet d'études cliniques.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de APO-GAIN n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

APO-GAIN est contre-indiqué :

- chez les femmes
- chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité au minoxidil, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de

la monographie de produit;

- chez les sujets présentant une hypertension artérielle traitée ou non traitée;
- chez les sujets présentant une calvitie non attribuable à des facteurs héréditaires. APO-GAIN est efficace seulement pour le traitement de la calvitie masculine (alopécie androgénétique) sur le dessus de la tête (vertex);
- chez les sujets présentant une anomalie du cuir chevelu (y compris le psoriasis et les coups de soleil);
- chez les sujets ayant le crâne rasé ou des lésions, une inflammation, une irritation, une infection ou un coup de soleil grave au cuir chevelu;
- en cas d'application au cuir chevelu de pansements occlusifs ou de médicaments topiques pour traiter un problème de peau;
- Certains médicaments sur ordonnance et en vente libre, l'arrêt récent de la prise de médicaments contraceptifs, certains traitements comme la chimiothérapie, certaines affections telles qu'une carence en fer, les maladies thyroïdiennes, ou les manifestations d'une syphilis secondaire ainsi que de graves problèmes nutritionnels et certaines coiffures (p. ex. tresses à l'africaine, queues de cheval serrées) peuvent provoquer une chute passagère des cheveux qui ne doit pas être traitée par APO-GAIN.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- APO-GAIN est réservé à l'usage externe. Appliquer uniquement sur le cuir chevelu.
- Avant d'appliquer APO-GAIN, l'utilisateur devra s'assurer que son cuir chevelu est normal et en bonne santé.
- Se laver soigneusement les mains après l'emploi.
- Ne pas inhaler le produit vaporisé.
- APO-GAIN renferme de l'éthanol (alcool) qui peut causer une brûlure et une irritation oculaires. En cas de contact accidentel avec des zones sensibles (yeux, peau éraflée, muqueuses), rincer abondamment à l'eau froide du robinet.
- Chez certains patients, un changement de la couleur ou de la texture des cheveux s'est produit à la suite de l'emploi de APO-GAIN.
- Une perte de cheveux peut se produire entre deux et six semaines après l'amorce du traitement, et cet effet est probablement dû à l'action du minoxidil qui fait passer les cheveux de la phase de repos (télogène) à la phase de repousse (anagène). Si la perte de cheveux persiste pendant plus de deux semaines, on doit cesser l'emploi de APO-GAIN et consulter un médecin.
- APO-GAIN ne doit pas être employé par des sujets qui n'ont pas d'antécédents familiaux de perte de cheveux, si la perte de cheveux est soudaine ou par plaques, ou si la cause de la

perte de cheveux est inconnue.

Système cardiovasculaire

- Les patients présentant une maladie cardiaque avérée ou de l'arythmie cardiaque doivent consulter un médecin avant d'utiliser APO-GAIN.
- Même si les effets généraux ci-dessous n'ont pas été associés à l'utilisation topique de APO-GAIN, le minoxidil est absorbé par la peau et il y a donc un risque d'effets généraux tels que : rétention hydrosodée, hypertension, tachycardie, angine de poitrine et œdème.
- Le patient doit cesser d'utiliser APO-GAIN et consulter un médecin s'il présente un ou plusieurs de ces symptômes : hypotension, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), lipothymie ou étourdissements, gain de poids soudain et inexplicé, œdème des mains ou des pieds et rougeur persistante.

Populations particulières

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'emploi de APO-GAIN chez la femme enceinte. Ces produits ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte.

Femmes qui allaitent : Absorbé par voie générale, le minoxidil passe dans le lait maternel. APO-GAIN ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de APO-GAIN n'ont pas été établies chez les hommes de plus de 65 ans. APO-GAIN ne doit pas être utilisé chez les hommes âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de APO-GAIN n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. APO-GAIN ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents.

Surveillance et essais de laboratoire : Il convient de surveiller les patients à la recherche de signes d'effets généraux du minoxidil tels que : hypotension, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), faiblesse ou étourdissements, gain de poids soudain et inexplicé, œdème des mains ou des pieds et rougeur ou irritation persistante du cuir chevelu. Cesser l'emploi de APO-GAIN en cas d'effets généraux et/ou de réactions dermatologiques graves.

EFFETS INDÉSIRABLES

APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT

Les événements indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques portant sur le solution topique de minoxidil étaient des événements respiratoires mineurs, notamment le rhume et les infections respiratoires (3,37 %), la rhinite (1,26 %), la sinusite (1,18 %) et la toux (1,09 %). Au deuxième rang des effets indésirables les plus fréquents figuraient des réactions cutanées dont la desquamation (1,35 %), les démangeaisons (1,94 %) et les éruptions cutanées (1,43 %).

EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS

CLINIQUES

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables des médicaments qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables observés chez plus de 1 % des hommes lors d'études cliniques contrôlées par placebo regroupant 2 386 patients (1 188 traités par la solution topique de minoxidil et 1 198 par un placebo) sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables observés chez > 1 % des hommes traités par la solution topique de minoxidil comparativement aux hommes ayant reçu le placebo

Principaux systèmes, appareils ou organes	Événements médicaux (termes privilégiés)	SOLUTION TOPIQUE DE MINOXIDIL (n = 1 188)		PLACEBO (n = 1 198)	
		n	%	n	%
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Douleur oropharyngée	21	1,77	28	2,34
	Inconfort au niveau des dents	12	1,01	7	0,58
Infections et infestations	Infection bactérienne	24	2,02	23	1,92
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Lombalgie/élongation musculaire/spasmes musculaires	13	1,09	7	0,58
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinite	15	1,26	16	1,34
	Toux	13	1,09	6	0,50
	Rhinopharyngite/infection des voies respiratoires supérieures	40	3,37	52	4,34
	Sinusite	14	1,18	11	0,92
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	17	1,43	5	0,42
	Démangeaisons	23	1,94	15	1,25
	Exfoliation cutanée	16	1,35	13	1,09

Événements indésirables observés chez moins de 1 % des hommes traités par Solution topique à 2%

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : infection et inflammation au niveau de l'oreille.

Troubles oculaires : conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausées, diarrhée, vomissements, amygdalite, gastroentérite, hémorroïdes et stomatite aphteuse.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie et fatigue.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, allergies saisonnières, maladie de type grippal et urticaire.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : lésions.

Épreuves de laboratoire : gain de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : œdème et gain de poids.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, fractures, arthralgie, raideur musculosquelettiques et myosite, élongation musculaire et affections des tendons, des bourses et des ligaments.

Troubles du système nerveux : étourdissements, asthénie, céphalée, insomnie, paresthésie et sciatique.

Troubles rénaux et urinaires : néphrolithiase et urétrite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prostatite et affections de l'épididyme.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion pulmonaire, éternuements, pharyngite et bronchite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, hypertrichose, séborrhée, folliculite, sécheresse de la peau, dermatite, érythème, sensation de brûlure cutanée, cellulite et irritation cutanée.

Troubles vasculaires : hypotension, hausse de la tension artérielle, gêne thoracique, tachycardie et hausse/baisse de la fréquence cardiaque.

EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION DU PRODUIT

Les effets indésirables du médicament suivants ont été observés avec l'application de minoxidil topique après la commercialisation du produit. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'utilisation du médicament. Dans le tableau 2 ci-dessous, les effets indésirables du médicament sont présentés par catégorie de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées, selon la convention suivante :

Très fréquents	> 1/10
Fréquents	> 1/100, < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1 000, < 1/100
Rares	> 1/10 000, < 1/1 000
Très rares	< 1/10 000

Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament observés avec le minoxidil topique après la commercialisation du produit, présentés par catégorie de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées

Système, appareil ou organe	Événement indésirable – terme préconisé
Troubles du système immunitaire Très rare Très rare Très rare	<i>Œdème de Quincke (les manifestations de l'œdème de Quincke peuvent comprendre les suivantes : Œdème de la lèvre, œdème de la bouche, enflure oropharyngée, œdème pharyngé et œdème de la langue)</i> <i>Hypersensibilité (les manifestations des réactions d'hypersensibilité peuvent comprendre les suivantes : Œdème du visage, érythème généralisé, prurit généralisé et constriction de la gorge)</i> <i>Dermite de contact</i>
Troubles mentaux Très rare	<i>Humeur dépressive</i>
Troubles du système nerveux Très rare	<i>Étourdissements</i>
Troubles oculaires Très rare	<i>Irritation oculaire</i>
Troubles cardiaques Très rare Très rare	<i>Tachycardie</i> <i>Palpitations</i>
Troubles vasculaires Très rare	<i>Hypotension</i>
Troubles gastro-intestinaux Très rare Très rare	<i>Nausées</i> <i>Vomissements</i>
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés Très rare Très rare Très rare Très rare	<i>Réaction au site d'application (ce type de réaction touche parfois des structures proches, comme les oreilles et le visage, et comprend généralement un prurit, une irritation, une douleur, des éruptions cutanées, un œdème, une peau sèche et un érythème, mais peut parfois être plus grave et inclure une exfoliation, une dermite, la formation de cloques, des saignements et une ulcération)</i> <i>Alopécie</i> <i>Changement de la couleur des cheveux</i> <i>Texture anormale des cheveux</i>
Troubles généraux et anomalies au point d'administration Très rare	<i>Douleur thoracique</i>

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APERÇU

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue associée à l'utilisation concomitante du minoxidil en solution topique et de médicaments à action générale. L'absorption du minoxidil consécutive à une application topique est maîtrisée et dépendante du taux d'absorption par la couche cornée. Il existe toutefois un risque possible d'interaction entre le minoxidil contenu dans APO-GAIN et les vasodilatateurs (p. ex. l'hydralazine).

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

L'application concomitante de certains médicaments à application topique, notamment la trétinoïne et l'anthraline, qui fragilisent la barrière de la couche cornée, pourrait accroître l'absorption du minoxidil topique. Il a été démontré que chez des volontaires sains, le dipropionate de bêtaméthasone augmente les concentrations tissulaires locales de minoxidil et en réduit l'absorption générale. Cependant, on ignore l'effet du dipropionate de bêtaméthasone sur l'absorption du minoxidil par le cuir chevelu enflammé. Bien que cela n'ait pas été démontré lors des études cliniques, il serait théoriquement possible que le minoxidil absorbé potentialise l'hypotension orthostatique causée par les vasodilatateurs périphériques.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

On n'a établi aucune interaction entre le médicament et la nourriture.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBE MÉDICINALE

On n'a établi aucune interaction entre le médicament et les herbes médicinales.

EFFETS DU MÉDICAMENT SUR LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

On n'a établi aucun effet du médicament sur les épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MODE DE VIE

On n'a établi aucune interaction entre le médicament et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

RÉSERVÉ À L'USAGE EXTERNE. Utiliser APO-GAIN (solution topique de minoxidil) conformément au mode d'emploi. Appliquer APO-GAIN **lorsque les cheveux et le cuir chevelu sont parfaitement secs**. L'innocuité et l'efficacité de APO-GAIN n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans ou les hommes de plus de 65 ans.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE

Appliquer deux fois par jour une dose de 1 mL d'APO-GAIN (20 mg de minoxidil) sur le cuir chevelu, en prenant comme point de départ le centre de la zone à traiter. Cette dose doit être respectée, quelle que soit l'étendue de la zone concernée. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 mL (40 mg de minoxidil). Le mode d'application varie, en fonction du type d'applicateur jetable utilisé, tel qu'indiqué ci-dessous. Après l'application d'APO-GAIN en solution topique, se laver soigneusement les mains. Ne pas appliquer APO-GAIN sur une autre partie du corps.

DOSE OUBLIÉE

Lorsqu'une dose d'APO-GAIN a été oubliée, faire une application sans tarder, pourvu qu'elle soit suffisamment espacée de la suivante. Dans le cas contraire, il faudra tout simplement procéder à l'application suivante sans compenser. En cas d'oubli d'une dose, ne pas doubler la quantité de produit pour compenser.

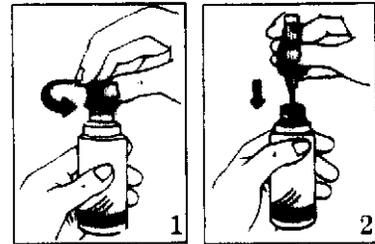
ADMINISTRATION

Trois types d'applicateurs jetables sont mis à la disposition des patients : le pulvérisateur (pour les surfaces étendues du cuir chevelu), la rallonge du pulvérisateur (pour les petites surfaces du cuir chevelu ou sous les cheveux) et le tampon applicateur (pour les petites surfaces du cuir chevelu). Sélectionnez l'applicateur approprié en fonction de la zone de calvitie concernée. Le mode d'application dépend du type d'applicateur sélectionné.

Pulvérisateur

Convient mieux lorsque APO-GAIN est appliqué sur des zones étendues du cuir chevelu.

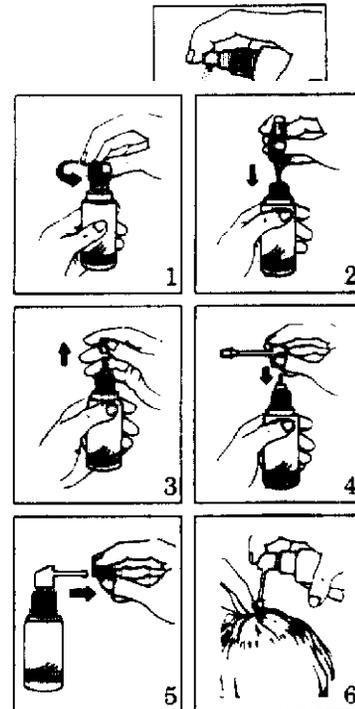
- (1) Dévissez et jetez le petit bouchon.
- (2) Insérez le pulvérisateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du pulvérisateur et le garder.



- (3) Pointez le pulvérisateur vers le centre de la partie chauve, presser une seule fois et étendre la solution avec le bout des doigts sur toute la zone dégarnie. Répétez cette procédure en faisant six applications au total, pour appliquer la dose requise de 1 mL. Retenez votre respiration durant la pulvérisation pour ne pas inhaler le produit.

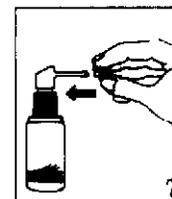
Retenez votre respiration durant la pulvérisation pour ne pas inhaler le produit.

- (4) Replacez le capuchon extérieur sur le pulvérisateur avant de le ranger.



Rallonge du pulvérisateur

Ceci est très utile pour appliquer APO-GAIN sur de petites zones du cuir chevelu ou sous les cheveux.



- (1) Dévissez et jetez le petit bouchon.
- (2) Insérez le pulvérisateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du pulvérisateur et le jeter.
- (3) Enlevez le petit capuchon transparent
- (4) Insérez la tige du pulvérisateur dans le trou de la rallonge et poussez à fond.
- (5) Retirez enfin le petit capuchon de l'extrémité de la rallonge et gardez-le.
- (6) Pointez le pulvérisateur vers le centre de la partie chauve, pressez une seule fois et étendre la solution avec le bout des doigts sur toute la zone dégarnie. Répétez cette procédure en faisant six applications au total, pour appliquer la dose requise de 1 mL.

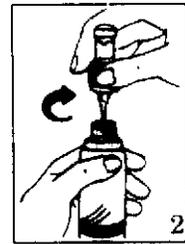
Retenez votre respiration durant la pulvérisation pour ne pas inhaler le produit.

- (7) Replacez le petit capuchon sur l'extrémité de la rallonge avant de ranger le flacon.

Tampon applicateur

Convient mieux lorsque APO-GAIN est appliqué sur de petites zones du cuir chevelu.

- (1) Dévissez et jetez le petit bouchon.
- (2) Insérez le tampon applicateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du flacon et gardez-le.
- (3) Tenez le flacon en position verticale et pressez-le une fois pour remplir à demi le compartiment supérieur. Le niveau de liquide dans le compartiment s'ajustera automatiquement pour délivrer une pleine dose (1 mL).
- (4) Tenez le flacon la tête en bas et frottez la région affectée avec le tampon applicateur jusqu'à ce que le compartiment soit complètement vide.
- (5) Replacez le capuchon extérieur sur l'applicateur avant de le ranger



SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle de APO-GAIN peut provoquer des effets indésirables cardiaques graves. Le cas échéant, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre

région.

En raison de la forte teneur en minoxidil de APO-GAIN, une ingestion accidentelle de ces produits pourrait entraîner une absorption générale suffisante pour déclencher l'apparition des effets cardiovasculaires connus du minoxidil (baisse de la tension artérielle, tachycardie réflexe, rétention hydrique).

Les signes et symptômes du surdosage seraient principalement d'ordre cardiovasculaire avec rétention hydrique, prise de poids soudaine, baisse de la tension artérielle, tachycardie, faiblesse et étourdissements. La rétention hydrique peut être traitée par un traitement diurétique approprié et la tachycardie, par l'administration d'un agent bêtabloquant.

Le minoxidil et ses métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse, mais dans ce cas, l'action pharmacologique du minoxidil n'est pas rapidement inversée.

L'exposition intentionnelle de minoxidil par voie orale et son association à d'autres produits, sous forme de comprimés ou de solution topique, a donné lieu à des effets toxiques importants. Dans un cas d'ingestion de 60 mL (1 flacon) de minoxidil à 2 % et de 360 mL de cognac, on a observé une tachycardie, une hypotension et un infarctus du myocarde sans onde Q. Dans un autre cas, l'ingestion par inadvertance de 600 mg de minoxidil en solution par un patient a entraîné une syncope, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë.

On a signalé spontanément 27 cas d'ingestion accidentelle de minoxidil en solution par 12 enfants et 15 adultes. Dans 17 cas, aucun événement indésirable n'a été observé. Dans les 10 autres cas, on a signalé une léthargie chez un enfant, une rougeur faciale chez un autre, et une agitation et une diarrhée chez un troisième. En plus de nausées et de vomissements, un adulte a signalé une tachycardie.

L'hypotension marquée, si elle se manifeste, serait plutôt associée à un blocage résiduel du système nerveux sympathique (effets semblables à ceux de la guanéthidine ou d'un blocage alpha-adrénergique) dû à un traitement antérieur. L'administration i.v. d'un soluté physiologique est recommandée.

Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques, tels la norépinéphrine et l'épinéphrine, en raison d'une trop grande stimulation cardiaque. On doit réserver la phényléphrine, l'angiotensine II, la vasopressine et la dopamine, qui inversent l'effet du minoxidil absorbé par voie orale, aux cas de perfusion insuffisante d'un organe vital.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'application topique de solution topique de minoxidil à 2 % stimule la pousse des cheveux chez les sujets présentant une alopécie androgénétique masculine. La principale caractéristique de l'alopecie androgénétique est la transformation du cheveu terminal épais en duvet, soit en cheveux plus fins, plus courts et moins pigmentés.

Le mécanisme précis de l'action thérapeutique du minoxidil dans le traitement l'alopecie androgénétique n'est pas connu, mais plus d'un mécanisme permettraient à Minoxidil 2% solution topique de stimuler la pousse des cheveux, notamment :

- son action vasodilatatrice sur la microcirculation autour des follicules pileux, pouvant stimuler la croissance du cheveu;
- son action directe sur les cellules des follicules pileux allongeant la phase de croissance du cheveu :
- le follicule en phase de repos (télogène) passera en phase de croissance (anagène).

Pharmacodynamique

Les effets hémodynamiques du minoxidil ne sont pas directement corrélés avec les concentrations sériques du médicament. Survenant après l'apparition de concentrations sériques observables, les effets hémodynamiques maximaux sont retardés d'une heure par rapport aux concentrations sériques maximales et ces effets persistent longtemps après l'élimination quasi totale du minoxidil de la circulation. Il semble que le minoxidil doive subir une bioactivation avant d'exercer ses effets hémodynamiques. Le sulfate de minoxidil constitue son métabolite actif. La sulfotransférase qui convertit le minoxidil en sulfate de minoxidil a été isolée dans divers tissus et cellules chez l'humain, notamment le foie, les plaquettes, le cuir chevelu, les follicules pileux et les kératinocytes de l'épiderme. Il est possible que l'action qu'exerce le minoxidil sur la pousse des cheveux passe également par ce métabolite actif. Les études cliniques n'ont révélé aucune corrélation entre les concentrations sériques ou tissulaires de minoxidil et la pousse des cheveux.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du minoxidil administré topiquement sur le cuir chevelu intact est d'environ 1,4 % en moyenne (valeurs allant de 0,3 à 4,5 %). Lorsqu'il est appliqué après le rasage du cuir chevelu chez des patients hypertendus, environ 2 % de la dose est absorbée.

L'augmentation de la dose ou de la fréquence des applications se traduira par une hausse du taux d'absorption. Les facteurs tels que l'emploi de pansements occlusifs en plastique, l'application sur une peau brûlée par le soleil ou l'accroissement de l'étendue de la zone à traiter n'auront aucune ou peu d'influence sur le taux d'absorption du minoxidil administré topiquement.

Selon les résultats d'études pharmacocinétiques approfondies, les trois principaux facteurs susceptibles d'augmenter l'absorption du minoxidil administré topiquement sont :

- l'augmentation de la dose appliquée;
- l'augmentation de la fréquence des applications;
- la diminution de la fonction barrière de la couche cornée.

Le tableau ci-dessous présente les concentrations sériques de minoxidil mesurées au cours des études cliniques portant sur l'efficacité.

Tableau 3 : Concentrations sériques totales de minoxidil après l'application de 1 mL de solution topique de minoxidil à 2 % deux fois par jour

Concentration sérique de minoxidil (ng/mL)	Intervalle d'exposition au traitement					Résumé		
	0 à 6 mois n	7 à 12 mois n	13 à 24 mois n	25 à 36 mois n	37 à 54 mois n	n	%	% cumulatif
< 0,1	601	320	211	121	84	1 337	31,2	31,2
0,1 à 2,0	1 082	692	510	340	140	2 764	64,5	95,6
2,1 à 5,0	65	38	28	17	7	155	3,6	99,3
5,1 à 8,0	6	3	2	4	0	15	0,3	99,6
8,1 à 12,0	4	3	2	0	0	9	0,2	99,8
12,1 à 15,0	1	0	0	0	0	1	0	99,8
15,1 à 18,0	1	0	0	0	0	1	0	99,9
18,1 à 21,0	0	1	0	0	1	2	0	99,9
> 21,0	1	3	0	0	0	4	0,1	100
Total	1 761	1 060	753	482	232	4 288	100	100

Bien que les données concernant l'absorption percutanée du médicament soient très variables, le tableau montre que plus de 99 % des valeurs sont inférieures à 5 ng/mL et que moins de 0,2 % dépassent 12 ng/mL.

Lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de comprimés, le minoxidil est presque intégralement absorbé au niveau du tube digestif (au moins 95 %).

Distribution

Le minoxidil ne se lie pas aux protéines plasmatiques; sa clairance rénale correspond au taux de filtration glomérulaire et il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Le minoxidil et ses métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse, mais dans ce cas, l'action pharmacologique du minoxidil n'est pas rapidement inversée.

Métabolisme

Administré par voie orale, le minoxidil est métabolisé à environ 90 %, principalement par glucuroconjugaison à la position N-oxyde du cycle pyrimidique et également par conversion en d'autres produits à polarité élevée.

Excrétion

Les concentrations sériques de minoxidil et les effets généraux résultant de son administration topique sont dépendants du taux d'absorption percutanée du médicament. Après l'arrêt des applications topiques de minoxidil, environ 95 % du médicament absorbé par voie générale est éliminé au bout de quatre jours. L'excrétion du minoxidil et de ses métabolites est essentiellement urinaire.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

APO-GAIN doit être conservée à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F). Ne pas perforer ni incinérer le contenant. Ne pas exposer à la chaleur ou à des températures supérieures à 50 °C. Ranger en position verticale. S'assurer que le contenant est hermétiquement fermé.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-GAIN (solution topique de minoxidil à 2 %) contient 20 mg de minoxidil par mL. Il est offert en boîtes de 1, 2 ou 3 flacons de 60 mL de solution. Chaque emballage de ce produit contient les applicateurs doseurs jetables suivants : pulvérisateur, rallonge du pulvérisateur et tampon applicateur. RÉSERVÉ À L'USAGE EXTERNE.

APO-GAIN (solution topique de minoxidil) contient du minoxidil à une concentration équivalant à 20 mg de minoxidil par mL dans une solution composée d'alcool (63 %), de propylèneglycol (20 %) et d'eau.

APO-GAIN (solution topique à 2 %) est une solution claire, incolore ou légèrement jaune. La couleur jaune n'altère pas son efficacité.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

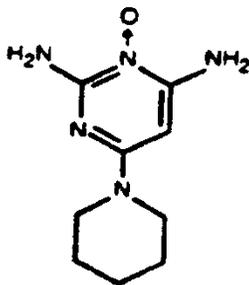
Nom propre : minoxidil

Nom de marque : APO-GAIN

Nom chimique : 3-oxyde de 6-(pipéridin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₉H₁₅N₅O; 209,25 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Solide cristallin blanc ou blanc cassé, inodore, légèrement soluble dans l'eau (jusqu'à environ 2 mg/ml), facilement soluble dans le propylène glycol et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDES CLINIQUES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ

L'efficacité du minoxidil en solution topique à 2 % (MST) dans le traitement de l'alopecie androgénétique masculine a été étudiée dans le cadre d'études bien contrôlées auxquelles ont participé plus de 2 800 hommes et 850 femmes¹. Voici un résumé des résultats de ces études :

Une étude dose-effet contrôlée par placebo de 6 mois a été menée auprès de 503 hommes présentant une alopecie androgénétique afin de comparer l'efficacité et l'innocuité du minoxidil (à 0,01 %, 0,1 %, 1 % et 2 %) administré topiquement, comparativement à un placebo². Cette étude a permis d'établir que le MST à 2 % était significativement plus efficace que le placebo à l'égard de la variation moyenne du nombre de cheveux « non-duvet », comparativement aux valeurs de départ. On n'a constaté aucune différence significative entre le MST à 1 % et le placebo pour cette variable. En outre, le MST à 2 % était significativement plus efficace que le MST à 1 % pour ce qui est de la repousse.

Les résultats d'études contrôlées par placebo de 4 mois menées auprès d'hommes montrent que la variation moyenne du nombre de cheveux après 4 mois par rapport aux valeurs de départ

était significativement supérieure chez les patients traités par le MST à 2 % que chez ceux ayant reçu un placebo.

Entre le 4^e et le 12^e mois, les patients traités par le MST à 2 % ont continué à noter des hausses significatives du nombre de cheveux.

Une étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire a été menée auprès de 285 patients atteints d'hypertension légère à modérée afin d'établir si le minoxidil administré topiquement pouvait produire des changements physiologiques généraux chez les patients hypertendus, en l'absence d'un traitement antihypertenseur concomitant.

Six groupes de patients ont été assignés à l'un des traitements suivants : solution topique de minoxidil à 1 %, à 2 % ou à 5 %; dose orale de 2,5 mg ou de 5 mg de minoxidil, ou un placebo, deux fois par jour pendant 4 jours consécutifs. L'effet pharmacologique général du minoxidil absorbé a été évalué principalement en fonction de la réduction de la tension diastolique moyenne (en position assise) et de l'augmentation du pouls. D'autres mesures semblables ont également été effectuées. D'après l'ensemble des mesures principales et secondaires, le minoxidil à 2 % administré topiquement n'a pas eu les effets pharmacologiques généraux (réduction de la tension artérielle, tachycardie et œdème) connus des formes posologiques administrées oralement.

La solution topique de minoxidil à 2 % n'est pas efficace chez tous les sujets. Après 4 mois de traitement par la solution topique de minoxidil à 2 %, seuls 26 % des sujets observaient une repousse modérée (apparition de nouveaux cheveux recouvrant en tout ou en partie les zones dégarnies, mais moins denses que sur le reste de la tête) ou dense (nouveaux cheveux aussi denses que la chevelure normale recouvrant complètement ou presque les zones dégarnies). On a observé une réponse similaire chez 11 % des sujets ayant reçu la préparation témoin (excipient seulement). Trente et un pour cent des sujets du groupe témoin et 33 % des utilisateurs de la solution topique de minoxidil à 2 % ont observé une repousse minimale à quatre mois.

L'augmentation moyenne du nombre de cheveux « non-duvet » attribuable au minoxidil à 2 % était de 33 cheveux sur une aire de 2,5 cm de diamètre. Les chercheurs n'ont observé aucune différence significative sur le plan statistique quant à la pousse terminale des cheveux entre les deux groupes de traitement.

Après 8 mois de plus de traitement, on dénombrait 112 cheveux « non-duvet » additionnels chez les sujets du groupe traité par la solution à 2 %. Les chercheurs ont observé une repousse terminale modérée à dense des cheveux chez 39 % des sujets alors que 40 % des sujets ont signalé une repousse modérée et 8 % une repousse dense; 36 % des sujets n'ont signalé qu'une faible repousse (nouveaux cheveux moins denses que la chevelure normale sur les zones non dégarnies et en quantité insuffisante pour recouvrir les zones dégarnies) et 16 % des sujets n'ont signalé aucune repousse.

L'amorce du traitement peut s'accompagner d'une perte passagère de cheveux; cette chute additionnelle de cheveux survient habituellement en l'espace de 2 à 6 semaines après l'amorce du traitement et s'estompe après quelques semaines. Ce phénomène s'explique par la croissance cyclique du cheveu qui passe de la phase de repos (télogène) à la phase de croissance (anagène).

Le temps de réponse au traitement varie grandement d'un sujet à l'autre. Il faut compter au moins 4 mois d'applications biquotidiennes. Les applications maintiennent l'effet du traitement. À l'arrêt du traitement, la repousse cesse, les nouveaux cheveux tombent en l'espace de 3 mois et la chute progressive des cheveux se poursuit.

Il est difficile de distinguer les sujets qui répondront mieux au traitement, mais en général, les hommes plus jeunes qui perdent leurs cheveux depuis moins longtemps (moins de 10 ans) ou qui présentent une zone dégarnie de moins de 10 cm de diamètre tendent à mieux réagir au traitement que les adultes plus âgés chez qui l'alopecie se poursuit depuis plus longtemps et/ou qui présentent d'importantes zones dégarnies, voire une alopecie totale d'une zone.

Irritation cutanée/hypersensibilité

La solution topique de minoxidil à 2 % n'a pas provoqué de phototoxicité, de sensibilisation de la peau ni de réactions photo-allergiques dans quatre études menées afin de déterminer le potentiel allergène, de sensibilisation cutanée et de phototoxicité ainsi que l'effet d'un érythème provoqué par les rayons UVB³.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données chez l'animal

Pharmacocinétique

Études *in vivo*

Les résultats d'une étude de toxicité dermique à long terme chez le rat ont permis de conclure à l'absence d'une relation apparente entre le nadir des concentrations de minoxidil et les pathologies cardiaques cliniques. Le nadir des concentrations de minoxidil chez le rat étaient environ 40 à 500 fois plus élevées que celles relevées chez l'humain.

Les résultats d'une étude de toxicité dermique à long terme menée chez le lapin ont permis de conclure que les augmentations de poids du cœur et du foie observées étaient liées au médicament. Aucune lésion histopathologique concomitante n'a toutefois été observée.

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de l'absorption de diverses doses administrées topiquement chez la souris et le rat dans le cadre d'une étude de cancérogénicité dermique de deux ans, avec les résultats obtenus chez les humains traités par le minoxidil en solution topique administré deux fois par jour à la dose recommandée. On constate que les doses exprimées en mg/kg étaient plus élevées chez les animaux que chez les humains. En outre, le pourcentage de minoxidil absorbé était beaucoup plus élevé chez les animaux.

Ces observations permettent de conclure que l'exposition générale au minoxidil chez l'animal (selon les études précliniques de toxicité) est plusieurs centaines de fois supérieure à l'exposition générale à des doses cliniquement recommandées chez l'humain.

Tableau 4 : Comparaison sur le plan de l'absorption du minoxidil entre l'administration

de diverses doses chez des souris et des rats et l'administration de la solution topique de minoxidil 2 fois par jour chez l'humain

	Souris			Rat			Humain
Dose (mg/kg/jour)	8	25	80	8	25	80	0,57
% d'absorption	-	47,6	-	-	32,4	-	1,4
Dose disponible (mg/kg/jour)	3,8	11,9	38,1	2,59	8,10	25,9	0,009
Rapport (animal/humain)	422	1 322	4 233	288	900	2 878	1,0

Les métabolites retrouvés dans l'urine chez le rat à la suite d'une application topique correspondaient étroitement à ceux observés à la suite d'une administration générale, ce qui semble indiquer que le métabolisme n'a pas été modifié par l'absorption cutanée du médicament.

L'absorption de minoxidil marqué au ^{14}C à la suite d'une application topique sur le cuir chevelu varie de façon appréciable chez le singe. Au cours des 10 à 16 jours pendant lesquels les singes ont été gardés sur un siège, environ 4 % de la solution à 1 % et 1 % de la solution à 4 % se sont retrouvés dans les urines. Lorsque les singes ont été remis en cages à métabolisme, on a observé une augmentation de l'excrétion urinaire totale; l'excrétion urinaire n'obéissait pas à une cinétique de premier ordre. L'absorption totale chez le singe était de 17,4 % d'une solution à 1 % et 5,7 % d'une solution à 4 %.

Données chez l'humain

Pharmacodynamique

Études in vitro et in vivo

On a réalisé des études exploratoires *in vivo* et *in vitro* afin de déterminer le mécanisme par lequel le minoxidil stimule la pousse des cheveux chez les sujets présentant une calvitie masculine, mais elles n'ont pas permis d'élucider de manière probante le mécanisme d'action du minoxidil. Ces études ont toutefois permis de constater que l'application topique de minoxidil produit une vasodilatation immédiate de la microcirculation et ne modifie pas de façon significative les effets des androgènes sur les cheveux. Ces études ont également montré que le minoxidil stimule la division des cellules épidermiques en culture et inhibe la réponse aux mitogènes des lymphocytes mis en culture *in vitro*. On ignore toutefois quelle est la signification globale de ces études.

Études in vivo

On a effectué deux études visant à évaluer le minoxidil administré en comprimés à des doses maximales de 5 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 28 jours chez des sujets normotendus. Les résultats ont permis de constater l'absence d'effets cliniquement significatifs sur la tension artérielle et le pouls. En outre, on n'a relevé aucune variation cliniquement

significative de la fréquence cardiaque maximale lors de l'épreuve d'effort sur tapis roulant standard, du pouls et de la tension artérielle en réponse à l'épreuve du dynamomètre à poignée, du débit sanguin dans l'avant-bras, des taux plasmatiques de rénine et des taux urinaires d'épinéphrine et de norépinéphrine. Aucun signe de rétention liquidienne n'a été constaté. On a conclu que le minoxidil en comprimés administré sur de courtes périodes à des doses faibles ou modérées chez des volontaires normotendus ne diminue pas la tension artérielle, et que les effets secondaires couramment observés chez les patients hypertendus lors du traitement par le minoxidil en comprimés ne se produisent pas chez les sujets normotendus.

On a relevé aucun effet général cliniquement significatif lors d'une étude contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire de 16 semaines menée auprès de 98 sujets hypertendus qui recevaient un traitement pour leur affection (bêtabloquants, diurétiques) en plus d'un traitement par une solution topique de minoxidil à 3 %.

Des sujets hypertendus, non traités pour leur affection, ont été évalués dans une étude portant sur le minoxidil administré par voie intraveineuse (i.v.). L'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint dans un délai de 6 heures après le début de la perfusion. La surveillance de la fréquence cardiaque et de la tension diastolique a permis de constater que des perfusions i.v. de 1,37 mg et de 3,43 mg de minoxidil n'ont pas produit d'effets cardiovasculaires cliniquement significatifs. La dose de 6,86 mg, qui s'est traduite par une concentration sérique moyenne de minoxidil de 21,7 ng/mL, était la plus faible dose s'étant clairement distinguée du placebo sur le plan de la fréquence cardiaque.

Fonction immunitaire

Dans une étude pilote, on a comparé sur le plan immunitaire 11 sujets atteints de calvitie masculine traités par le minoxidil en solution topique pendant 30 mois à 12 sujets masculins témoins non traités. On a analysé les leucocytes périphériques pour la présence de diverses sous-populations cellulaires au moyen d'anticorps monoclonaux couplés à la cytofluorométrie, et pour déterminer les réponses blastogènes à la phytohémagglutinine (PHA), à la concanavine A (Con A) et au mitogène de la phytolaque. Les résultats de cette étude n'ont mis au jour aucun effet sur le nombre de lymphocytes T auxiliaires, de lymphocytes T suppresseurs, de lymphocytes B et de cellules NK. En outre, aucune différence n'a été constatée entre les réponses mitogéniques des patients traités par le minoxidil (peu importe la nature des mitogènes) et celle des sujets témoins.

Effet sur la fonction cardiaque

Une analyse des paramètres échocardiographiques tels que le diamètre ventriculaire gauche en systole et en diastole, l'épaisseur de la paroi du septum et de la paroi postérieure, le débit cardiaque et l'index cardiaque n'a révélé aucune différence entre des patients exposés à au minoxidil en solution à 3 % pendant une durée maximale de 5 ans et des sujets sains n'ayant pas été exposés au minoxidil à 3 % pendant cette période.

Pharmacocinétique

Études *in vitro*

On a étudié le métabolisme transdermique du ^{14}C -minoxidil dans la peau humaine fraîche au moyen d'un système de diffusion *in vitro*. Le métabolisme dermique du minoxidil dans la peau humaine dans ces conditions *in vitro* était minime (de 4,8 à 6,0 % de la dose appliquée).

Études *in vivo*

Degré d'absorption

Une étude à triple permutation réalisée auprès de 14 volontaires de sexe masculin a permis de démontrer que le degré d'absorption du minoxidil administré par voie topique est faible. Les valeurs moyennes de la biodisponibilité étaient de 1,4 % et de 1,2 %, respectivement, pour les solutions de minoxidil à 2 % et à 3 %, comparativement à des doses orales de minoxidil à 2,5 g en comprimés.

La disparition du minoxidil de la circulation générale est fonction de sa vitesse d'absorption, qui est lente, et semble obéir à une cinétique d'ordre zéro à l'état d'équilibre. L'absorption de minoxidil après l'application d'une solution topique est plus importante chez les sujets chez qui une zone de calvitie a été créée par rasage (2,4 % de la dose appliquée) que chez les sujets présentant une calvitie naturelle (1,4 % de la dose appliquée).

Une étude à quadruple permutation menée chez 23 sujets de sexe masculin a montré que le temps de contact de la solution topique de minoxidil à 2 % a un effet sur l'absorption. Le traitement consistait en l'administration de 1 mL de solution toutes les 12 h pendant 6 jours sur une surface constante du cuir chevelu. Le cuir chevelu était lavé une, deux, quatre ou 11,5 heures après l'application. On a noté une augmentation disproportionnée de l'absorption à mesure que le temps de contact s'allongeait. Plus de 50 % du minoxidil qui est absorbé l'est dans la première heure après l'application, et l'absorption est pratiquement complète après 4 heures.

L'application topique concomitante de minoxidil avec des corticoïdes ou une crème de trétinoïne entraîne une augmentation de l'absorption du minoxidil.

Effet de la surface traitée

Dans une étude à permutation quadruple, on a constaté que, lorsque 1 mL d'une solution de minoxidil à 2 % était étendu sur une surface de peau variant de 100 cm² à 200 cm², la quantité de minoxidil absorbée n'accusait qu'une variation minime. Une augmentation de moins de 20 % de la quantité absorbée a été observée lorsque la surface traitée a doublé.

Proportionnalité de la dose

Les résultats d'une étude avec groupes parallèles dans laquelle les sujets ont appliqué 1 mL d'une solution de minoxidil à 0,01 %, à 0,1 %, à 1 % ou à 2 % deux fois par jour sur le cuir chevelu pendant deux semaines indiquent que l'absorption augmente de manière pratiquement linéaire sur l'intervalle des doses étudiées. Une étude avec permutation ayant évalué des solutions plus concentrées a montré que la quantité de minoxidil retrouvée dans les urines augmente dans

une moindre mesure comparativement à l'augmentation de la dose, dans l'intervalle des doses évaluées. Les sujets de cette étude avaient appliqué 1 mL d'une solution de minoxidil à 1 %, à 2 % ou à 5 % sur une surface de cuir chevelu constante de 200 cm², toutes les 12 heures.

Fréquence des applications

L'absorption percutanée est majorée lorsque la fréquence d'administration est supérieure à deux fois par jour. L'absorption du minoxidil appliqué sur un cuir chevelu sain atteint cependant un seuil maximum. On a déterminé que la quantité moyenne de minoxidil retrouvée dans les urines à la suite de l'administration de 1 mL de minoxidil à 1 % toutes les six heures était équivalente à celle retrouvée à la suite de l'administration de 1 mL de minoxidil à 2 % toutes les 12 heures.

Volume de solution

Une étude avec permutation a évalué l'effet du volume d'application sur la quantité de minoxidil absorbée. Les résultats ont permis de constater que, pour une dose constante (10 mg) appliquée sur une surface de peau constante, le volume appliqué n'influence pas la quantité de médicament absorbée. Les sujets ont reçu 1 mL d'une solution de minoxidil à 1 %, 2 mL d'une solution de minoxidil à 2 % et 1/3 mL d'une solution de minoxidil à 3 %.

Endroit de l'application

Aucune accumulation significative de minoxidil n'a été constatée à la suite de l'application de doses correspondant jusqu'à quatre fois la dose recommandée de solution de minoxidil à 3 % sur le cuir chevelu ou la poitrine. Dans cette étude avec groupes parallèles, les sujets ont reçu 1 mL d'une solution de minoxidil à 3 % (30 mg) de deux à huit fois dans un intervalle de 12 heures, pendant 14 jours consécutifs. Les résultats montrent par ailleurs une absence de différence dans l'absorption du minoxidil entre le cuir chevelu et la poitrine lorsque le produit est appliqué moins de huit fois par jour. L'absorption semblait légèrement supérieure sur le cuir chevelu que sur la poitrine lorsque le produit était appliqué huit fois par jour. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que l'absorption de la solution de minoxidil est indépendante du nombre d'applications sur une période de 12 heures, pour les doses administrées dans cette étude. Cet intervalle de doses (de 60 à 240 mg par jour) était considérablement plus grand que celui employé dans les études antérieures, où l'on avait montré une augmentation significative, mais moins que proportionnelle, de la quantité de minoxidil absorbée à la suite de l'administration de doses de 10 à 50 mg. Le fait que dans cette étude on n'ait pas constaté d'augmentation des taux sériques et urinaires de minoxidil avec l'augmentation de la fréquence d'application s'explique probablement par une saturation de la couche cornée avec les doses initiales de minoxidil.

Après l'application d'une solution topique de minoxidil à 2 % toutes les 12 h sur le cuir chevelu, l'avant-bras et le haut du dos, l'absorption générale était trois fois plus importante après application sur le cuir chevelu que sur l'avant-bras et le dos.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 5 : DL₅₀ (mg/kg) chez la souris et le rat en fonction de la voie d'administration

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	2 457
	Intrapéritonéale	1 001
	Intraveineuse	51
Rat	Orale	1 321
	Intrapéritonéale	759
	Intraveineuse	49
Rat	Cutanée	DL₅₀ (mg/kg)
		≥ 2 007

Signes de toxicité

Dépression du système nerveux central et congestion pulmonaire aiguë.

Le traitement concomitant par la prednisonne et la globuline anti-thymocytes, par l'hydrochlorothiazide et le propranolol, ou par la digoxine et le furosémide, n'a pas modifié notablement la DL₅₀ du minoxidil. Comme aucune mortalité n'est survenue lors des évaluations de la toxicité aiguë associée à l'administration cutanée de minoxidil (999 et 1 998 mg/kg), la DL₅₀ n'a pas été déterminée.

Toxicité de doses répétées

Études sur la voie orale

Études sur trois jours (rat, chien)

Du minoxidil a été administré par voie orale à des rats et à des chiens, à des doses maximales de 100 et de 10 mg/kg/jour, respectivement, pendant trois jours. Chez le rat, on a observé une légère augmentation liée à la dose du nombre de mitoses hépatocytaires. Chez le beagle, on a relevé des infiltrations cellulaires épicaudiques et myocardiques, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules mésothéliales, de petites hémorragies focales et des lésions myocardiques des oreillettes aux doses de 1,0 et 10 mg/kg. Ces observations étaient plus fréquentes et plus marquées à la dose la plus élevée. Chez le chien bâtard, on a constaté la présence d'hémorragies subépicaudiques minimales ou légères dans l'oreillette ou l'auricule droites, signes pouvant constituer les premiers stades de lésions de l'oreillette droite comme celles observées dans les études à long terme.

Études sur un mois (singe, chien, porc miniature, rat)

Du minoxidil a été administré par voie orale à des singes (20 mg/kg/jour), à des chiens (0,5 et 1 mg/kg/jour, 20 et 100 mg/kg/jour), à des porcs miniatures (20 mg/kg/jour) et à des rats (300 mg/kg/jour). Une hypertrophie cardiaque patente a été observée chez le singe (le métabolite 4-OH du minoxidil administré à la même dose n'a pas produit cet effet). Chez le chien, des lésions de l'oreillette ou de l'auricule droits ont été relevées à toutes les doses. Une atrophie ou une dégénérescence locale des cellules myocardiques a été observée à partir de la dose de 1 mg/kg/jour. La dose de 20 mg/kg a produit des lésions dégénératives de l'oreillette droite, tout comme pour le métabolite 4-OH du minoxidil. La dose élevée a entraîné la mort de tous les chiens, probablement en raison d'un important déséquilibre électrolytique. Dans l'étude sur les porcs miniatures, on a noté une baisse de la tension artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation de l'eau corporelle totale et du sodium échangeable. On n'a pas observé de lésions cardiaques attribuables au minoxidil. Chez le rat, on a relevé une diminution du gain de poids corporel, une baisse de la consommation de nourriture, une réduction du nombre d'érythrocytes, une augmentation du poids du foie et du cœur, des signes d'hypertrophie cardiaque et un déséquilibre électrolytique.

Études sur un an (rat, singe, chien)

Du minoxidil a été administré par voie orale à des rats (10, 30 et 100 mg/kg/jour), à des singes (3,5, 7 et 14 mg/kg/jour) et à des chiens (3, 10 et 30 mg/kg/jour). Chez le rat, on a observé une baisse du gain de poids corporel et une augmentation liée à la dose du poids du foie, des reins, des glandes surrénales et du cœur. Un singe femelle ayant reçu la dose élevée et qui présentait une glomérulonéphrite chronique est mort des suites d'une insuffisance cardiaque à laquelle le minoxidil a probablement contribué étant donné son effet de rétention hydrosodée. Chez le chien, on a noté des lésions dégénératives auriculaires droites à toutes les doses; la dose la plus élevée a été associée à des déséquilibres électrolytiques chroniques.

Étude sur 22 mois (rat)

Du minoxidil a été administré par voie orale à des rats (3, 10 et 30 mg/kg/jour). Une augmentation du poids du cœur a été constatée à la dose la plus élevée. Aucun effet cancérigène n'a été relevé.

Études sur l'application topique

91 jours (beagle)

Du minoxidil a été administré topiquement à des chiens mâles et femelles à des doses de 0,6, 1,2 et 4,8 mg/kg/jour. Des lésions hémorragiques ont été relevées dans l'oreillette droite à toutes les doses sur une période de traitement de 91 jours. Une cardiomyopathie et une épocardite de la paroi auriculaire, une augmentation du poids des organes et une diminution des taux de phosphore inorganique ont été constatées. Les lésions hémorragiques auriculaires droites constatées au cours de cette étude n'ont pas été observées chez sept autres espèces animales (y compris l'humain) à la suite de l'administration de minoxidil.

13 jours (beagle)

Du ^{14}C -minoxidil a été administré topiquement et oralement à des chiens femelles à la dose de 4,8 mg/kg/jour pendant trois jours, après quoi du minoxidil non radioactif a été administré pendant dix jours. Des lésions hémorragiques de l'oreillette droite, une pâleur ou une nécrose du pilier du cœur et une épocardite de l'oreillette droite étaient évidentes dans les groupes traités topiquement et oralement. Étant donné que l'absorption percutanée du minoxidil s'élève à 39 % chez le chien et à 2 à 4 % chez l'humain, le risque d'apparition de lésions de l'oreillette droite ne s'applique pas à l'humain.

Études de toxicité particulières

Études sur le mécanisme d'action cardiovasculaire (chien)

L'apparition des diverses lésions cardiovasculaires provoquées par le minoxidil serait une conséquence des effets pharmacologiques et hémodynamiques exagérés du médicament, plutôt que d'une toxicité directe. On a étudié le mécanisme d'apparition de la toxicité du minoxidil, qui favorise l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP, en bloquant ses effets pharmacologiques par l'administration de glyburide, un antagoniste des canaux potassiques sensibles à l'ATP, chez des beagles qui ont été traités oralement pendant deux jours par du minoxidil seul ou par du minoxidil associé au glyburide. Le glyburide n'a pas influencé la pharmacocinétique du minoxidil, mais a prévenu ou grandement atténué le pouls carotidien, l'hypotension et la tachycardie provoquées par le minoxidil. Aucune des lésions cardiovasculaires (lésions hémorragiques de l'oreillette droite, nécrose subendocardique ou artérite coronarienne) n'est apparue chez les chiens dont les effets hémodynamiques induits par le minoxidil ont été efficacement bloqués par le glyburide. Ces résultats ont permis de conclure que la toxicité cardiovasculaire du minoxidil chez le chien est liée à ses effets pharmacologiques (hémodynamiques) exagérés plutôt qu'à un effet toxique direct du minoxidil sur le cœur.

Les concentrations sériques seuils de minoxidil pour les effets hémodynamiques et les lésions cardiovasculaires ont été déterminées chez des chiens à qui l'on a administré du minoxidil par perfusion continue à des doses allant de 0,05 à 4,32 mg/kg/jour pendant trois jours. Des lésions cardiovasculaires classiquement associées au minoxidil ont été observées à la suite de profonds changements hémodynamiques, aux doses de 0,43 mg/kg/jour ou plus. L'absence de ces lésions à la dose de 0,14 mg/kg/jour, pour laquelle on a noté une tachycardie sans hypotension notable, semble indiquer que l'hypotension est un facteur qui joue un rôle important dans l'apparition des lésions cardiovasculaires. Les valeurs seuils correspondant aux doses et aux concentrations sériques de minoxidil à partir desquelles apparaissent les effets hémodynamiques (fréquence cardiaque) et la toxicité cardiovasculaire étaient d'environ 0,05 mg/kg/jour (2,0 ng/mL) et 0,14 mg/kg/jour (7,96 ng/mL), respectivement.

Étant donnée la sensibilité particulière des chiens aux effets cardiaques du minoxidil et d'autres agents vasodilatateurs, on considère que les résultats obtenus chez cette espèce animale ne permettent pas de prédire de manière fiable le risque associé à ces composés pour l'humain. L'exposition chez l'humain serait d'environ 0,028 mg/kg/jour (selon l'hypothèse d'un sujet de 60 kg recevant deux fois par jour des applications de 1 mL d'une solution topique de minoxidil à 5 % et d'un taux d'absorption moyen de minoxidil chez l'humain de 1,7 %), ce qui veut dire que l'exposition chez le chien est d'au moins 8 fois supérieure à celle observée chez l'humain pour une solution à 5 %. Aucune donnée clinique ou d'autopsie ne permet de

croire que le minoxidil administré oralement entraînerait une toxicité cardiaque semblable chez l'humain.

Études sur les interactions médicamenteuses

Aucun changement dans la toxicité n'a été observé lorsque le minoxidil a été administré en concomitance avec a) de l'hydrochlorothiazide et du propranolol à des rats et à des singes pendant une durée maximale d'un mois, et b) du furosémide et de la digoxine à des rats pendant un mois. L'hydrochlorothiazide a partiellement inversé les augmentations du poids du cœur et du sodium échangeable total dans l'organisme provoquées par le minoxidil dans une étude d'un mois chez le singe.

Le traitement à plus long terme chez le rat, le chien et le singe a montré une hypertrophie et une dilatation cardiaques (chez le rat). L'hydrochlorothiazide a partiellement inversé l'augmentation du poids cardiaque chez le singe.

Études sur la reproduction

Des rats mâles ont reçu du minoxidil à des doses orales de 3 ou de 10 mg/kg/jour pendant 60 jours avant et pendant la période d'accouplement de 14 jours. Les rats femelles ont reçu la même dose pendant 14 jours avant et pendant la période d'accouplement, ainsi que pendant toute la gestation. Une baisse du taux de conception a été constatée. Aucune hausse de la fréquence des résorptions fœtales n'a été notée chez les mères traitées. Le nombre moyen de petits vivants par portée était significativement diminué dans les deux groupes de traitement, mais les petits des mères traitées étaient significativement plus lourds que les petits vivants des mères témoins.

Le minoxidil, lorsqu'il a été donné par voie orale à des rates et à des lapines gravides aux jours 6 à 15 et 6 à 18 de gestation, respectivement, à des doses de 3 et de 10 mg/kg/jour, n'a produit aucun effet tératogène. Une augmentation des résorptions fœtales a été observée chez les lapins. La même dose administrée à des rates à partir du jour 15 de gestation et jusqu'au sevrage des petits à 21 jours n'a produit aucun effet lié au traitement sur les divers paramètres de la gestation, de la mise bas et de la lactation.

Lorsqu'une suspension de minoxidil a été administrée par voie sous-cutanée à des rates gravides à des doses de 0, 1, 11 et 120 mg/kg, aucun effet tératogène n'a été relevé chez les fœtus des rates ayant reçu 0, 1 et 11 mg/kg de minoxidil. Une augmentation de la mortalité fœtale, du nombre de mort-nés, des malformations externes ainsi que des variations et anomalies du squelette ont été constatées à 120 mg/kg. Cette dose ayant également provoqué une réduction du gain de poids et de la consommation de nourriture chez les mères, il est possible que les effets sur les fœtus aient été dus aux effets toxiques chez les mères.

Le minoxidil administré par voie sous-cutanée à des rates gravides à la dose de 80 mg/kg/jour a entraîné des effets toxiques chez les mères (malaises généraux et perte de poids), mais pas d'effets tératogènes. Cette dose correspond à environ 2 000 fois l'exposition générale maximale quotidienne chez l'humain après une administration topique. Des doses plus élevées (120 et 160 mg/kg/jour) ont donné lieu à quelques malformations fœtales. La dose sans effet

nocif observé (DSENO) pour la toxicité maternelle était de 40 mg/kg/jour, tandis que la DSENO pour la toxicité sur le développement était de 80 mg/kg/jour.

Autres études sur l'application topique

Rat

Une toxicité notable a été constatée seulement dans le cadre des études portant sur l'administration topique menées chez le rat. Lorsque la solution topique de minoxidil a été administrée topiquement à des rats, environ 32 % de la dose était absorbée. Ainsi, 1 mL de solution topique de minoxidil appliqué deux fois par jour (20 mg/jour) représente 2 476 fois la dose topique chez l'humain sur la base d'un poids corporel de 250 g chez le rat et de 50 kg chez l'humain et d'un taux d'absorption de 32 % chez le rat et de 1,4 % chez l'humain. Un millilitre de solution topique de minoxidil appliqué deux fois par jour (100 mg/jour) chez le rat représente 12 381 fois la dose topique chez l'humain.

Dans l'étude de 94 jours menée sur l'administration dermique chez le rat (1 mL/jour), des signes de toxicité ont principalement été notés dans le groupe traité par la solution de minoxidil à 6 % (60 mg/jour). Les effets toxiques étaient une augmentation dépendante de la dose des porphyrines nasales et oculaires, une douleur dans la zone traitée (également notée chez un rat témoin), et des souillures fécales péri-anales chez quelques rats du groupe traité par le minoxidil à 6 %. On a observé une diminution du gain de poids corporel chez les femelles ainsi que les variations du poids des organes suivants : augmentation du poids de la rate chez les mâles et les femelles à toutes les doses, augmentation du poids du cœur chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles dans le groupe traité par le minoxidil à 1 % (10 mg/jour), et augmentation du poids du foie chez les mâles dans les groupes traités par le minoxidil à 3 % (30 mg/jour) et à 6 % (60 mg/jour). En revanche, on n'a constaté aucune lésion de la peau ou des organes internes liée au médicament.

Dans une étude d'un an portant sur la toxicité dermique au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont reçu deux fois par jour 1 mL d'une solution de minoxidil à 1 %, à 3 % ou à 5 %, on a relevé une diminution du gain de poids corporel, une hausse de la protéinurie, une légère hypertrophie ou dilatation du cœur, une augmentation du poids des organes et des anomalies histopathologiques comme une hypertrophie cardiaque et hépatocellulaire, une dégénérescence myocardique et une augmentation de la néphrite. La plupart des effets étaient manifestes dans le groupe traité par le minoxidil à 3 % (60 mg/kg/jour) et dans le groupe traité par le minoxidil à 5 % (100 mg/kg/jour).

La diminution du poids corporel chez les femelles, l'augmentation du poids des organes et les anomalies histopathologiques sont associées avec des doses générales élevées de minoxidil et, par conséquent, ne constituent pas des découvertes inédites. Les doses générales atteintes dans cette étude correspondent à environ 2 000 à 12 000 fois la dose topique chez l'humain. L'irritation et l'épaississement cutané minimes n'ont pas été considérés importants ni reliés au médicament.

Lapin

Si l'on considère le volume employé (4 mL/jour), les doses testées chez le lapin représentent d'une fois à cinq fois la dose employée chez l'humain. Toutefois, si l'on considère qu'un lapin pèse 2,5 kg et qu'un humain pèse 50 kg, ces doses représentent de 20 à 100 fois la dose de solution topique de minoxidil à 2 % employée chez l'humain. On n'a pas étudié l'absorption de la solution topique de minoxidil à la suite de son application topique chez le lapin.

Au cours de l'étude de toxicité dermique de 21 jours menée chez le lapin, on n'a observé aucun des signes cliniques associés au médicament. Le poids relatif ou absolu du cœur était significativement augmenté chez les mâles ayant reçu les solutions topiques de minoxidil à 3 % et à 5 %, comparativement aux témoins. Aucune lésion histopathologique n'a été observée.

Dans une étude de toxicité dermique d'un an chez des lapins mâles et femelles, l'administration de doses de 2 mL deux fois par jour de minoxidil à 1 %, à 3 % et à 5 % a entraîné une dilatation ventriculaire, une augmentation du poids des organes et une irritation légère ou modérée. Si l'on excepte une irritation au point d'injection, aucun de ces effets n'est apparu chez le groupe traité par le minoxidil à 1 %.

Études sur l'irritation oculaire

Une dose unique de 0,1 mL d'une solution de minoxidil à 2 % a été instillée dans le sac conjonctival de l'œil droit chez des lapins blancs néo-zélandais. L'œil gauche des lapins a servi de témoin. On en a conclu que la solution topique de minoxidil à 2 % est un irritant.

Une dose unique de 100 mg de minoxidil en gel à 2 % a été instillée dans le sac conjonctival de l'œil droit chez six lapins blancs néo-zélandais, dont trois mâles et trois femelles. L'œil gauche n'a pas été traité et a servi de témoin. Une heure après l'instillation, on a constaté dans les six yeux traités une irritation conjonctivale légère à modérée se manifestant par une légère rougeur, une tuméfaction légère à modérée et un écoulement. Au bout de 24 heures, l'intensité de l'irritation oculaire est restée pratiquement la même chez cinq lapins, tandis que chez une femelle l'état de l'œil s'était détérioré et on a noté une légère opacité cornéenne et un iris injecté. L'irritation avait toutefois progressivement diminué 96 heures après l'administration. Sept jours après le traitement, tous les yeux traités avaient repris leur aspect normal.

Une dose unique de 100 mg de minoxidil en gel à 3 % a été instillée dans le sac conjonctival de l'œil droit de six lapins blancs néo-zélandais, dont trois mâles et trois femelles. L'œil gauche, non traité, a servi de témoin. De une à 96 heures après l'administration, tous les yeux traités ont présenté une rougeur et une tuméfaction conjonctivales légères ou modérées ainsi qu'un écoulement léger ou abondant.

On a en outre noté, dans les 24 premières heures après l'application, une légère opacification et exfoliation épithéliale de la cornée dans les yeux traités chez deux mâles et une femelle. Au septième jour, les yeux traités avaient repris leur aspect normal chez tous les lapins.

Les préparations de minoxidil en gel employées au cours des études portant sur l'irritation oculaire renferment les mêmes excipients que la solution topique de minoxidil à 2 %, mais le gel renferme également un gélifiant et un agent stabilisant. La teneur en alcool des préparations en gel est plus faible que celle de la solution topique. Comme l'alcool est un irritant oculaire connu, on peut en conclure que APO-GAIN est également un irritant

oculaire.

Études sur la phototoxicité et la photoallergie

Cobaye

La solution topique de minoxidil à 2 % n'a pas provoqué de réactions phototoxiques ou photoallergiques au cours d'une étude menée chez le cobaye.

Mutagénicité

Le minoxidil n'a pas produit d'effets génotoxiques dans le test d'Ames sur *Salmonella* (TA-98-100, TA-98-1535, TA-98-1537 et TA-98-1538), l'épreuve d'éluion alcaline pour la recherche d'altérations de l'ADN, l'épreuve de synthèse non programmée d'ADN *in vitro* sur hépatocytes de rat, le test du micronoyau sur moelle osseuse de rat et le test du micronoyau sur moelle osseuse de souris. Un résultat équivoque a été noté dans un essai cytogénétique *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster chinois aux temps d'exposition longs, mais un essai semblable sur des lymphocytes humains a donné un résultat négatif.

Cancérogénicité

On a réalisé des études de cancérogénicité de deux ans sur le minoxidil administré par voies dermique et orale (avec la nourriture) chez la souris et le rat.

Dans l'étude de deux ans menée chez la souris par voie dermique, on a constaté une hausse de la fréquence des adénomes et adénocarcinomes mammaires chez les femelles à toutes les doses (8, 25 et 80 mg/kg/jour). Cette hausse a été attribuée à une augmentation de l'activité de la prolactine. Des études sur les mécanismes d'action effectuées chez des souris femelles ont permis de constater objectivement qu'il se produit une augmentation de la sécrétion de prolactine chez les souris ayant reçu du minoxidil par voie topique pendant 90 jours.

D'autres modifications hormonales, notamment une diminution de la LH, de la FSH et des œstrogènes, qui sont compatibles avec une hyperprolactinémie, ont également été observées dans ces études. En outre, on a constaté des variations histologiques compatibles avec un état hyperprolactinémique dans les études menées sur 90 jours et sur 2 ans. L'hyperprolactinémie est connue pour favoriser l'apparition de tumeurs mammaires chez la souris, mais elle n'a pas été associée à l'apparition de tumeurs mammaires chez la femme. En outre, le minoxidil administré par voie topique n'a pas causé d'hyperprolactinémie chez la femme dans les essais cliniques. L'absorption de minoxidil par la peau chez les rongeurs est plus importante que son absorption chez des sujets recevant topiquement le médicament pour traiter une alopécie. Dans une étude au cours de laquelle le minoxidil a été administré avec la nourriture à des souris pendant un maximum de deux ans, des lymphomes malins sont survenus plus tôt chez des femelles ayant reçu la dose élevée (63 mg/kg/jour) et n'ont pas survécu jusqu'au terme de l'étude, comparativement aux témoins. Toutefois, cet effet n'a pas été observé au cours des études de deux ans sur l'administration topique et lors des études portant sur l'administration générale de doses plus élevées. Dans l'étude de deux ans portant sur l'administration dermique chez la souris, on a noté une hausse de la fréquence des nodules hépatiques chez les mâles

(63 mg/kg/jour); par contre, on n'a relevé aucun effet du minoxidil administré avec la nourriture au chapitre des lymphomes malins.

Dans l'étude de deux ans portant sur l'administration dermique chez le rat, on a relevé des augmentations significatives de la fréquence des phéochromocytomes chez les mâles et les femelles, ainsi que des adénomes des glandes préputiales chez les mâles. Des études visant à élucider les mécanismes d'action effectuées chez le rat mâle ont permis de montrer objectivement une augmentation de la sécrétion de prolactine chez les rats traités topiquement par le minoxidil pendant 90 jours.

D'autres variations hormonales compatibles avec une hyperprolactinémie chez les mâles ont également été observées dans ces études. L'augmentation de la fréquence des adénomes des glandes préputiales observée chez les rats mâles est compatible avec l'augmentation des taux de prolactine observée chez les mâles de cette espèce. Les hausses de la fréquence des néoplasies constatées au cours des études de cancérogénicité menées sur le minoxidil administré par voie dermique ou orale étaient caractéristiques des résultats attendus chez les rongeurs traités par d'autres agents hypotenseurs (phéochromocytome des glandes surrénales chez le rat) ou ayant subi des altérations hormonales liées au traitement (carcinomes mammaires chez les souris femelles; adénomes des glandes préputiales chez les rats mâles), ou pouvaient représenter des variations normales de la fréquence historique des néoplasies chez les rongeurs (lymphomes malins, adénomes ou nodules hépatiques chez la souris). D'après les différences qui existent au niveau de l'absorption du minoxidil et des mécanismes de la tumorigenèse chez ces espèces de rongeurs, aucun de ces changements n'a été considéré comme pertinent pour prédire l'innocuité du minoxidil chez les sujets humains l'employant topiquement pour traiter une alopecie.

Aucun signe d'hyperplasie épithéliale ou de tumorigenèse n'a été constaté aux sites de l'application topique du minoxidil chez les deux espèces lors des études de deux ans menées pour déterminer le potentiel cancérogène associé à son administration dermique. Aucun signe de cancérogénicité n'a été décelé chez les rats et les lapins traités topiquement par le minoxidil pendant un an. Le minoxidil administré par voie topique (à 2 % et à 5 %) n'a pas significativement ($p < 0,05$) réduit la période de latence des tumeurs de la peau provoquées par les rayons UV chez des souris sans poils, comparativement aux témoins, dans une étude de photocancérogénicité de 12 mois.

Les signes positifs de cancérogénicité observés au cours des études menées chez des rongeurs sur le minoxidil administré par voie topique n'ont pas été observés lors des études menées sur l'administration orale. Une étude comparative de biodisponibilité au cours de laquelle on a utilisé les mêmes méthodes et voies d'administration que lors des études menées sur l'administration topique et orale (médicament administré dans la nourriture) ont indiqué que l'exposition générale au minoxidil est plus importante (C_{\max} 45 fois plus élevée et C_{moy} 3 fois plus élevée) après l'administration topique comparativement à l'administration orale chez les rongeurs. En outre, une étude ayant comparé l'absorption, l'excrétion et la biotransformation du [^{14}C]-minoxidil après son administration topique ou orale à des souris et à des rats femelles a conclu que l'absorption percutanée du [^{14}C]-minoxidil appliqué topiquement est intrinsèquement plus importante chez la souris que chez le rat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cavite J, Lax B, Simpson NB, Vickers CF. 2% topical minoxidil in male-pattern baldness: preliminary European results. *Dermatologica*. 1987; 175 Suppl 2:42-9
2. Shupack JL, Kashmir JJ, Thirumoorthy T, Reed ML, Jondreau L. Dose-response study of topical minoxidil in male pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol*. Mars 1987;16(3 Pt 2):673-6
3. Pestana A, Olsen EA, DeLong ER, Murray JC. Effect of ultraviolet light on topical minoxidil-induced hair growth in advanced male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:971-76.
4. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, *et al*. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:767-74.
5. Cohen RL, Alves MEAF, Weiss VC, *et al*. Direct effects of minoxidil on epidermal cells in culture. *J Invest Dermatol*. 1984;82:90-3.
6. DeVillez RL. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 1985;121:197-202.
7. DeVillez RL. The therapeutic use of topical minoxidil. *Dermatol Clin*. Avril 1990; 8(2):367-75.
8. Iatropoulos MJ. Endocrine considerations in toxicologic pathology. *Exp Toxicol Pathol*. 1993;45;391-410.
9. Novak E, Franz TJ, Headington JT, *et al*. Topically applied minoxidil in baldness. *Int J Dermatol*. 1985;24(2):82-7.
10. Olsen EA, Weiner MS, Delang ER, *et al*. Topical minoxidil in early male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:185-192.
11. Olsen EA, DeLong ER, Weiner MS. Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol*. 1987 March;16:688-95.
12. Rietschel RL, Duncan SH. Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. Mars 1987;16(3):677-85.
13. Seidman M, Westfried M, Maxey R, *et al*. Reversal of male pattern baldness by minoxidil. A case report. *Cutis*. 1981; 28:551-58.
14. Spindler JR. Deaths occurring during clinical studies of topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol*. Mars 1987;16:725-9.

15. Welsch CW, Nagasawa H. Prolactin and murine mammary tumorigenesis: A review. *Cancer Res.* 1977;31:951-963.
16. Wester RC, Maibach HI, Guy RH, *et al.* Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *J Invest Dermatol.* 1984;82:515-17.
17. Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Eng J Med.* 1980; 303:1480-81.
18. Monographie de produit de SOLUTION TOPIQUE DE MINOXIDIL ROGAINE® À 2 % (solution topique de minoxidil à 2 % p/v) et MOUSSE ROGAINE® À 5 % (solution topique de minoxidil à 5 % p/p) Johnson & Johnson Inc. N° de contrôle : 230208. Date de révision : 20 septembre 2019

IMPORTANT: PLEASE READ

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

APO-GAIN

Solution de minoxidil USP
à 20 mg/mL (2 % p/v)

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie d'une monographie publiée lorsque la vente de APO-GAIN (solution topique de minoxidil à 2 %) a été approuvée au Canada. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur APO-GAIN (solution topique de minoxidil à 2 %). Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

À quoi sert le médicament?

APO-GAIN est utilisée pour le traitement de la calvitie masculine (alopécie androgénétique) sur le dessus de la tête (vertex) chez les hommes de 18 à 65 ans. Elle prévient la perte de cheveux additionnelle et favorise la repousse des cheveux.



APO-GAIN est inefficace contre la calvitie frontale. Elle n'inverse pas l'alopécie androgénétique de façon permanente; la plupart des nouveaux cheveux disparaîtront de trois à quatre mois après l'arrêt de l'emploi du produit.

Comment agit-il?

APO-GAIN, à base de minoxidil, stimulerait la circulation sanguine vers les follicules pileux du cuir chevelu et favoriserait ainsi la repousse des cheveux. Au début du traitement, la nouvelle pousse peut avoir l'air d'un fin duvet et être à peine visible. À mesure que le traitement se poursuit, l'aspect des nouveaux cheveux se rapproche de plus en plus de la couleur et de la densité du reste de la chevelure.

APO-GAIN sera plus efficace si vous présentez une perte ou un amincissement des cheveux graduel sur le dessus de la tête (tel qu'indiqué dans l'image ci-dessous).



Perte de cheveux graduelle sur le dessus de la tête

La calvitie masculine ou alopécie androgénétique se reconnaît par :

- des zones dégarnies similaires aux illustrations ci-dessus.
- une perte progressive des cheveux.
- des antécédents familiaux de chute des cheveux.
- l'absence d'autres symptômes accompagnant la chute des cheveux.

On doit appliquer APO-GAIN pendant au moins 4 mois, et peut-être pendant jusqu'à 1 an, avant d'observer un effet. L'importance de la repousse variera d'une personne à l'autre, et APO-GAIN pourrait ne pas être efficace chez certaines personnes. La réponse à ce médicament est imprévisible. Aucun utilisateur ne verra repousser la totalité des cheveux qu'il a perdus.

Il se peut que vous ayez de meilleurs résultats si votre alopécie est récente (moins de 10 ans) et si vous n'aviez perdu que peu de cheveux au moment d'amorcer le traitement (diamètre inférieur à 10 cm).

Contre-indications :

Ne pas utiliser ce médicament si :

- vous êtes une femme;
- vous avez eu une réaction allergique (hypersensibilité) au minoxidil ou à tout autre ingrédient de APO-GAIN;
- vous souffrez d'hypertension artérielle, traitée ou non traitée;
- vous présentez une calvitie non attribuable à la calvitie masculine;
- votre cuir chevelu présente une rougeur, une inflammation, une irritation, une douleur au toucher, un coup de soleil ou du psoriasis;
- vous avez le crâne rasé ou des lésions au cuir chevelu;
- vous avez appliqué une compresse ou un pansement (pansement occlusif), ou tout autre médicament topique (p. ex., anthraline, trétinoïne ou corticostéroïdes) sur le cuir chevelu pour traiter un problème de peau;
- vous présentez une perte de cheveux temporaire due à la prise de médicaments (chimiothérapie

IMPORTANT: PLEASE READ

anticancéreuse), à une maladie, à des problèmes nutritionnels ou à une mauvaise hygiène;

- vous êtes atteint de syphilis secondaire.

Ingrédient médicinal

Minoxidil

Ingrédients non médicinaux importants :

alcool à 63 % v/v, eau purifiée, propylèneglycol.

Présentation :

APO-GAIN est offerte avec un pulvérisateur et un flacon doseur sécurité-enfants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Appliquer APO-GAIN uniquement sur le cuir chevelu.
- Il faut éviter d'inhaler le produit durant la pulvérisation.
- Éviter tout contact avec les yeux, étant donné que APO-GAIN contient de l'alcool, qui pourrait causer des brûlures ou une irritation des yeux ou des zones de peau sensible. En cas de contact, rincez abondamment à l'eau froide du robinet. Cesser l'emploi du produit et consulter votre médecin si l'irritation persiste.
- Il peut arriver, bien que rarement, que APO-GAIN cause une hypotension artérielle et une rétention de sel et d'eau entraînant des douleurs thoraciques (angine), une accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie) et de l'œdème aux mains et aux pieds.
- Le produit peut changer la couleur et la texture des cheveux.
- Ne pas utiliser APO-GAIN s'il n'y a pas d'antécédents familiaux de perte de cheveux, si la perte de cheveux apparaît brusquement ou survient par plaques ou si l'on ignore la cause de la chute des cheveux.
- Une perte de cheveux peut se produire entre deux et six semaines après l'amorce du traitement. Si la perte de cheveux persiste pendant plus de deux semaines, cesser l'emploi de APO-GAIN et consulter votre médecin

APO-GAIN ne doit pas être utilisée chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans.

Avant d'utiliser APO-GAIN, consulter un médecin ou un pharmacien en présence d'un ou plusieurs de ces facteurs :

- Hypertension, hypotension, maladie cardiaque ou battements de cœur irréguliers (arythmie)
- Utilisation d'un autre produit pour des problèmes

de cuir chevelu

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant d'utiliser APO-GAIN, consulter un médecin ou un pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou des produits de santé naturels

Les médicaments suivants peuvent accroître l'absorption du minoxidil :

- Anthraline – Traitement du psoriasis
- Trétinoïne – Traitement de l'acné ou d'autres maladies de peau

APO-GAIN (minoxidil) peut aussi augmenter l'effet de l'hydralazine (médicament antihypertenseur).

MODE D'EMPLOI

Application :

- APO-GAIN est réservée à l'usage externe. L'appliquer uniquement sur le cuir chevelu. S'assurer que le cuir chevelu et les cheveux sont complètement secs avant d'appliquer la solution.
- Il n'est pas nécessaire de se laver les cheveux avant d'appliquer APO-GAIN. Toutefois, si vous vous lavez les cheveux avant d'appliquer APO-GAIN, utiliser un shampooing doux. Sécher les cheveux et le cuir chevelu avant l'application.
- Ne pas appliquer sur des parties du corps autres que le cuir chevelu.
- Ne pas appliquer APO-GAIN sur un cuir chevelu irrité ou rasé, ou ayant subi un coup de soleil ou des lésions.
- Pour obtenir les meilleurs résultats possibles avec APO-GAIN, vous devez la laisser agir sur le cuir chevelu pendant au moins 4 heures.
- Bien se laver les mains avant et après avoir appliqué la solution et rincer à l'eau les autres zones qui sont entrées en contact avec la solution.
- Consulter les directives ci-dessous pour connaître la façon d'utiliser les 3 différents applicateurs. Chaque applicateur contient une dose du médicament.
- Porter un chapeau si l'on s'expose au soleil après l'application de APO-GAIN. Ne pas appliquer d'écran solaire ou d'agent de

IMPORTANT: PLEASE READ

- protection contre les rayons du soleil.
- Éviter de nager, de prendre une douche, d'aller sous la pluie ou d'entreprendre toute activité intense qui vous ferait transpirer abondamment dans les 4 heures qui suivent l'application.
- Pour éviter d'endommager la chevelure actuelle, masser délicatement le cuir chevelu. Utiliser un peigne avec des dents arrondies et largement espacées pour éviter de tirer excessivement sur les cheveux.
- Il n'est pas nécessaire de modifier les soins que vous apportez habituellement à votre chevelure lorsque vous utilisez APO-GAIN. Vous pouvez utiliser des fixatifs, des mousses, des revitalisants, des gels, etc. Toutefois, il convient de commencer par appliquer APO-GAIN et d'attendre qu'elle ait séché avant d'appliquer des produits coiffants.
- On ignore si les produits de coloration, les permanentes ou les défrisants modifient l'effet de APO-GAIN. Toutefois, pour éviter une irritation possible du cuir chevelu, laver vos cheveux et votre cuir chevelu à fond pour éliminer complètement APO-GAIN avant d'utiliser ces produits.

Dose habituelle :

- Appliquer 1 mL deux fois par jour (p. ex., une fois le matin et une fois le soir) sur le cuir chevelu, en prenant comme point de départ le centre de la zone à traiter. Ne pas dépasser 2 mL par jour. Le fait de dépasser la dose recommandée peut causer davantage d'effets indésirables.
- Si vous ne constatez aucun résultat au bout de 1 an, cesser l'application de APO-GAIN et consulter votre médecin.
- Un flacon de APO-GAIN devrait durer de 25 à 30 jours, si le produit est appliqué deux fois par jour selon le mode d'emploi.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose, faire une application sans tarder, en autant qu'elle soit suffisamment espacée de la suivante. Sinon, procéder à l'application suivante sans compenser. Ne pas doubler la quantité de produit pour compenser.

Surdosage :

En cas de surdose ou d'ingestion accidentelle d'APO-GAIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

COMMENT SE SERVIR DES APPLICATEURS

CHOIX DU SYSTÈME

La coupe de cheveux et l'étendue de l'alopecie peuvent fortement varier d'une personne à l'autre. Nous avons prévu trois types d'applicateurs conçus pour les hommes. Vous pouvez choisir celui qui vous convient le mieux.

- a. Pulvérisateur
- b. Rallonge de pulvérisateur
- c. Tampon Applicateur



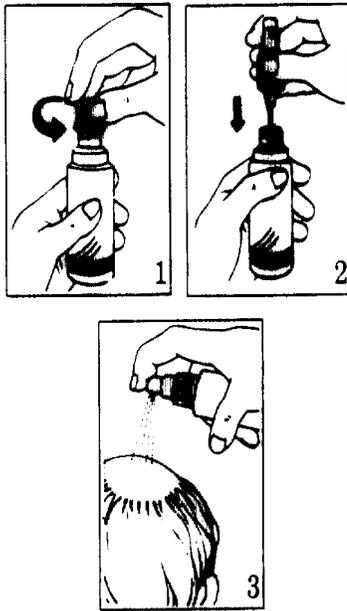
MODE D'EMPLOI DES APPLICATEURS

a. Pulvérisateur

Convient mieux lorsque APO-GAIN est appliqué sur des zones étendues du cuir chevelu.

1. Dévissez et jetez le petit bouchon.
2. Insérez le pulvérisateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du pulvérisateur et le garder.
3. Pointez le pulvérisateur vers le centre de la partie chauve, pressez une seule fois et étendre la solution avec le bout des doigts sur toute la zone dégarnie. Répétez cette procédure en faisant six applications au total, pour appliquer la dose requise de 1 mL. **Retenez votre respiration durant la pulvérisation pour ne pas inhaler le produit.**
4. Remplacez le capuchon extérieur sur le pulvérisateur avant de le ranger.

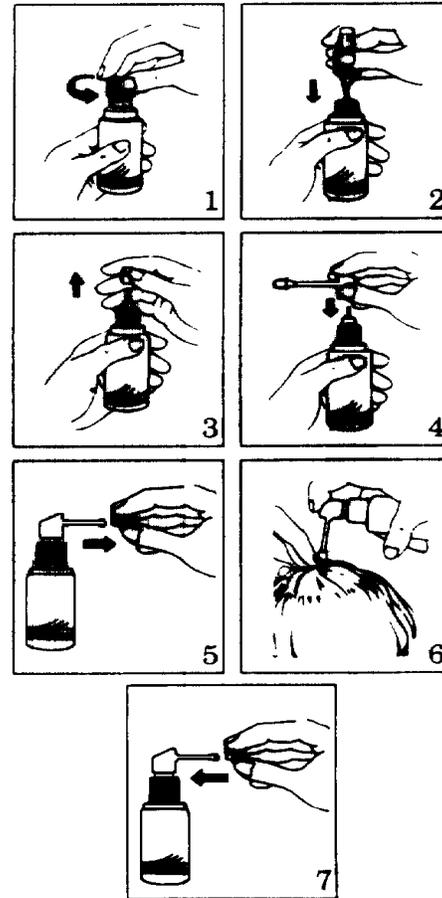
IMPORTANT: PLEASE READ



b. Rallonge du pulvérisateur

Ceci est très utile pour appliquer APO-GAIN sur de petites zones du cuir chevelu ou sous les cheveux.

1. Dévissez et jetez le petit bouchon.
2. Insérez le pulvérisateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du pulvérisateur et jetez-le.
3. Enlevez le petit capuchon transparent.
4. Insérez la tige du pulvérisateur dans le trou de la rallonge et poussez à fond.
5. Retirez enfin le petit capuchon de l'extrémité de la rallonge et gardez-le.
6. Pointez le pulvérisateur vers le centre de la partie chauve, pressez une seule fois et étendez la solution avec le bout des doigts sur toute la zone dégarnie. Répétez cette procédure en faisant six applications au total, pour appliquer la dose requise de 1 mL. **Retenez votre respiration durant la pulvérisation pour ne pas inhaler le produit.**
7. Remplacez le petit capuchon sur l'extrémité de la rallonge avant de ranger le flacon.

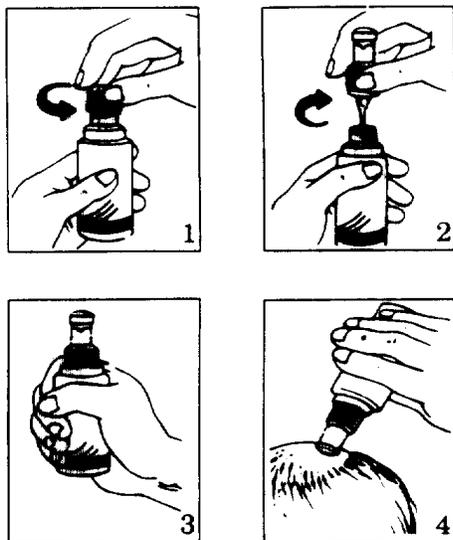


c. Tampon applicateur

Convient mieux lorsque APO-GAIN est appliqué sur de petites zones du cuir chevelu.

1. Dévissez et jetez le petit bouchon.
2. Insérez le tampon applicateur dans le flacon et vissez-le fermement. Enlevez le capuchon extérieur du flacon et gardez-le.
3. Tenez le flacon en position verticale et pressez-le une fois pour remplir à demi le compartiment supérieur. Le niveau de liquide dans le compartiment s'ajustera automatiquement pour délivrer une pleine dose (1 mL).
4. Tenez le flacon la tête en bas et frottez la région affectée avec le tampon applicateur jusqu'à ce que le compartiment soit complètement vide.
5. Remplacez le capuchon extérieur sur l'applicateur avant de le ranger.

IMPORTANT: PLEASE READ



EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

APO-GAIN peut causer des effets indésirables.

Cesser l'emploi du médicament et consulter un médecin si l'un ou plusieurs des symptômes suivants se présentent :

- Étourdissements ou tendance à l'évanouissement -si elle est affectée, ne pas conduire ou utiliser des machines
- Prise de poids soudaine et inexplicée
- Œdème des mains ou des pieds
- Mal de tête
- Douleur musculaire
- Humeur dépressive

Autres effets indésirables :

- Apparition occasionnelle de poils superflus sur d'autres parties du corps. Ce phénomène peut être causé par l'application fréquente de APO-GAIN sur des zones autres que le cuir chevelu.
- Des réactions liées à l'irritation du cuir chevelu, telles que rougeur, démangeaison, sécheresse ou desquamation des zones traitées, ont été signalées. Elles sont habituellement temporaires, mais si elles persistent, cesser l'emploi du produit.
- Perte de cheveux temporaire pouvant survenir pendant les 2 à 6 premières semaines de l'utilisation du produit. Si la perte de cheveux continue pendant

plus de 2 semaines, cesser l'emploi du produit et consulter un médecin.

- Cheveux qui changent de couleur ou de texture. Le cas échéant, cesser l'emploi de APO-GAIN.
- Appliquer APO-GAIN uniquement sur le cuir chevelu. Le risque d'effets indésirables peut augmenter si on applique le produit sur d'autres parties du corps.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	Enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et de la gorge			✓
	Rougeurs cutanées, éruptions cutanées, irritation grave, constriction de la gorge			✓
	Douleur thoracique			✓
	Battements de cœur rapides ou irréguliers			✓
	Tension artérielle élevée ou faible			✓
	Essoufflement ou difficulté à respirer			✓

IMPORTANT: PLEASE READ

ENTREPOSAGE

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver le produit à température contrôlée, entre 15 ° et 30 °C, en position verticale.
- Ne pas utiliser après la date de péremption.
- Demander à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-GAIN:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour le consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex inc.,
Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision :06 janvier 2020.