

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMIDODRINE

Comprimés de chlorhydrate de midodrine

2,5 mg et 5 mg

Norme du fabricant

Vasopresseur

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Date de préparation :
30 novembre 2022

Numéro de contrôle de la soumission: 269308

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 | 4 |
| AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS | 4 |
| LES EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 9 |
| SURDOSAGE | 10 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 11 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 12 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 12 |
| PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 13 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 13 |
| LES ESSAIS CLINIQUES | 15 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 16 |
| TOXICOLOGIE | 17 |
| RÉFÉRENCES | 19 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS | 21 |

Pr MIDODRINE
Comprimés de chlorhydrate de midodrine
2,5 mg et 5 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/force | Cliniquement pertinent non médicinal Ingrédients |
|------------------------------|--------------------------------|---|
| Orale | Comprimé / 2.5 mg, 5 mg | Aucun <i>Pour une liste complète, voir la section formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Comme le chlorhydrate de midodrine peut causer une élévation marquée de la pression artérielle couchée, il ne devrait être utilisé que chez les patients dont la vie est considérablement affaiblie malgré les soins cliniques standard, y compris le traitement non pharmacologique, l'expansion du volume plasmatique et altérations de style de vie. L'utilisation de chlorhydrate de midodrine dans la gestion de l'hypotension orthostatique symptomatique est basée principalement sur un changement dans un point de terminaison de substitution de l'efficacité, une augmentation de la pression artérielle systolique mesurée une minute après la position, un point de terminaison de substitution considérées comme susceptibles de correspondre aux avantages cliniques. À l'heure actuelle, cependant, les avantages cliniques du chlorhydrate de midodrine, principalement l'amélioration de la capacité de mener à bien des activités de la vie quotidienne, n'ont pas été vérifiés.

MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) peut être utilisé afin d'atténuer les symptômes de la chronique de l'hypotension orthostatique en raison de la défaillance autonome chez les patients atteints de Bradbury - Eggleston, le syndrome de Shy-Drager, le syndrome de diabète et la maladie de Parkinson.

L'initiation et le titrage de la thérapie midodrine doivent être effectués sous une surveillance médicale étroite dans un milieu clinique contrôlé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La sécurité du chlorhydrate de midodrine chez les patients souffrant d'une hypotension orthostatique due à une étiologie autre que celle mentionnée ci-dessus n'a pas été établie et son utilisation n'est donc pas recommandée.

Gériatrie (>65 ans d'âge): MIDODRINE peut être utilisé chez les patients de 65 ans ou plus qui ont une fonction rénale et hépatique adéquate.

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

CONTRE-INDICATIONS

Le MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) est contre-indiqué chez les patients atteints de:

- hypertension
- maladie oblitérante ou spastique des vaisseaux,
- de graves maladies organiques du cœur,
- rénale aiguë de la maladie,
- rétention urinaire,
- hypertrophie de la glande prostatique avec formation d'urine résiduelle,
- phéochromocytome,
- la thyrotoxicose ou l'hyperthyroïdie
- glaucome à angle étroit ou
- hypersensibilité connue à l'un des composants du produit (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**)

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

Hypertension en Position Couchée: Potentiellement les plus graves réactions indésirables associées à midodrine thérapie est élévation marquée de la position couchée de la pression artérielle (hypertension en position couchée), qui, si elle est maintenue, peut causer un accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale ou de troubles similaires qui, individuellement ou collectivement, peut être fatal. Les symptômes de l'hypertension en position couchée sont plus fréquemment détectés lors de l'ouverture de la midodrine la thérapie et au cours de la période d'ajustement. Il est essentiel de surveiller couchée et assise la pression artérielle chez les patients maintenus sur la midodrine.

Le contrôle de la pression artérielle couchée a été obtenu par un ajustement en dosage midodrine avec ou sans une élévation de 45 degrés de la tête du patient. Si l'hypertension couchée persiste, le traitement par midodrine doit être interrompu, et une thérapie appropriée (p. ex., phentolamine, un antagoniste spécifique de l'activité du midodrine presseur) a été instituée immédiatement.

L'hypertension systolique d'environ 200 mm Hg a été observée globalement chez environ 11,6% des patients traités avec 10 mg d'hydrochlorure de midodrine, dans 4 études cliniques contrôlées. L'élévation systolique de ce degré était plus susceptible d'être observée chez les patients ayant une pression artérielle prétraitement relativement élevée (moyenne de 170 mm Hg). Il n'y a aucune expérience chez les patients ayant une pression systolique initiale au dessus de 180 mm Hg, car ces patients ont été exclus des essais cliniques. L'utilisation de MIDODRINE chez ces patients n'est pas recommandée. Les pressions artérielles assises ont également été élevées par la thérapie par le chlorhydrate de midodrine et il est donc essentiel de surveiller les pressions du sang couché et assis chez les patients maintenus sur le MIDODRINE (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Afin de minimiser l'incidence de l'hypertension couchée, il faut suivre strictement la méthode d'initiation à

la thérapie midodrine (voir **dosage et administration**). Les patients devraient être avertis de signaler immédiatement les symptômes de l'hypertension couchée. Les symptômes peuvent comprendre une prise de conscience cardiaque, un martèlement des oreilles, un mal de tête, une vision floue, etc. Si cela se produit, le patient doit interrompre le médicament et consulter le médecin traitant.

Bradycardie: La bradycardie peut se produire après l'administration des comprimés de MIDODRINE, principalement en raison du réflexe de nerfs. La prudence doit être exercée lorsque le MIDODRINE est utilisé de façon concomitante avec des glycosides cardiaques (comme le Digitalis), des agents psychopharmacologic, des bêta-bloquants ou d'autres agents qui réduisent directement ou indirectement la fréquence cardiaque. Les patients qui subissent une bradycardie devraient être informés de signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant une bradycardie (ralentissement des pulsations, étourdissements accrus, syncope, prise de conscience cardiaque) et de ne prendre plus de drogue jusqu'à ce qu'ils aient consulté la prescription médecin.

Arythmies cardiaques: Le MIDODRINE ne doit pas être administré en présence de tachyarythmies non corrigé.

Général: Le potentiel d'hypertension couchée et assise devrait être évalué au début de la thérapie midodrine. L'hypertension couchée peut souvent être contrôlée par un ajustement de dosage midodrine et/ou empêchant le patient de devenir complètement couché, c'est-à-dire de dormir avec la tête du lit élevé. Le patient doit être averti de signaler immédiatement les symptômes de l'hypertension couchée. Les symptômes peuvent comprendre une prise de conscience cardiaque, un martèlement des oreilles, un mal de tête, une vision floue, etc. Le patient devrait être avisé de cesser immédiatement le médicament si l'hypertension couchée persiste. Les patients doivent être surveillés pour d'éventuels événements secondaires à l'hypertension Il est conseillé de toujours surveiller la pression artérielle et la fonction rénale chez les patients sous traitement par midodrine à long terme.

Les patients atteints de diabète sucré: Midodrine doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension orthostatique qui sont aussi diabétiques, ainsi que ceux qui ont des antécédents de problèmes visuels qui prennent aussi l'acétate de Fludrocortisone, qui est connu pour causer une augmentation de la pression intraoculaire et le glaucome. L'utilisation de midodrine chez les patients qui présentent un risque accru / qui souffrent de glaucome ou de pression intra-oculaire élevée doit être évitée ou surveillée très étroitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients atteints d'insuffisance rénale: Midodrine n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Parce que la desglymidodrine est éliminée par les reins, et que des niveaux sanguins plus élevés seraient attendus chez ces patients, les midodrine devraient être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, avec une dose de départ non supérieure à 2,5 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et la tension artérielle du patient doit être surveillée de près. La fonction rénale doit être évaluée avant l'utilisation initiale du midodrine et le cas échéant pendant la thérapie. (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Les patients atteints d'insuffisance hépatique: Midodrine n'a pas été étudié chez des patients souffrant

d'insuffisance hépatique. Midodrine doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de déficience hépatique, car le foie a un rôle dans le métabolisme de midodrine. Par conséquent, il est recommandé d'évaluer les paramètres hépatiques avant d'initier le traitement par midodrine et sur une base continue par la suite.

Rétention urinaire: Midodrine peut induire une augmentation de la tonalité du sphincter interne de la vessie urinaire qui peut conduire à la rétention urinaire. Midodrine peut également affecter la vessie trigone qui peut entraîner une réponse différée au remplissage de la vessie. Les premiers signes de rétention urinaire se manifestent cliniquement comme une hésitation ou un changement dans la fréquence des miction. Les patients devraient être informés de signaler promptement toute indication de la rétention urinaire (par exemple, l'hésitation ou la fréquence de miction) qui peut être un signe de la rétention urinaire. (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Midodrine doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'obstruction des voies urinaires, la vessie neurogénique ou des conditions similaires, puisque midodrine et desglymidodrine sont éliminés par les reins et l'accumulation peut se produire chez ces patients.

Utilisation chez les enfants: La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Compte tenu du manque d'expérience chez les enfants, le médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans

Utilisation pendant la grossesse: Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études sur les animaux. À des doses très élevées (20 mg/kg/jour), le médicament était toxique pour les barrages et la perte foetale s'est produite. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des midodrine sur les femmes enceintes. Par conséquent, il est déconseillé d'utiliser le chlorhydrate de midodrine chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. Le traitement de toute femme devenant enceinte pendant le traitement doit être interrompu dès que la grossesse est établie.

Mères allaitantes: On ne sait pas si midodrine est excrété dans le lait maternel. La prudence doit être exercée lorsque le midodrine est administré aux mères allaitantes.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Influence négligeable; cependant, en cas d'étourdissements ou de sensation de tête légère, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Tests de laboratoire: L'évaluation du patient devrait inclure l'évaluation de la fonction rénale et hépatique avant l'initiation de la thérapie, et Pendant le traitement, le cas échéant.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Le chlorhydrate de midodrine a été évalué pour la sécurité dans les essais cliniques de phase III chez 938 patients souffrant d'une hypotension orthostatique symptomatique due à une défaillance autonome (Bradbury-Eggleston, 26,7%;) Syndrome de la traînée timide, 17,8%; Maladie de Parkinson, 11%; diabète

sucré, 21,2%; autres conditions, 23,3%). Il y avait 245 patients qui ont reçu du chlorhydrate de midodrine dans des essais à double insu et contrôlés par placebo.

Dans les études contrôlées par placebo, les effets indésirables indépendamment de la causalité ont été signalés chez 40,4% des patients atteints de midodrine 10 mg t.i.d. comparativement à 18,6% sur le placebo.

Dans les essais contrôlés par placebo, le taux de cessation des patients sur le midodrine de 10 mg t.i.d. en raison d'effets indésirables, indépendamment de la causalité, était de 15,8% comparativement à 0% sur le placebo. L'interruption due à la perturbation urinaire, les réactions pilomotor et l'hypertension couchée étaient les raisons du sevrage prématuré qui étaient plus fréquentes sur le midodrine.

Chez les patients traités par midodrine dans lesquels une relation causale ne pouvait pas être exclue, il y a eu un cas de réaction indésirable grave signalée, c'est-à-dire une occlusion de la veine rétinienne centrale.

Les effets indésirables les plus fréquents (>2%) dans les essais contrôlés par placebo étaient l'hypertension couchée et assise; paresthésie et le prurit, principalement du cuir chevelu; bosses d'oie; frissons; envie urinaire; rétention urinaire et fréquence urinaire.

L'incidence de ces événements dans un essai contrôlé par placebo de 3 semaines est indiquée dans le tableau suivant.

| | PLACEBO | MIDODRINE |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Les Événements Indésirables | % des patients | % des patients |
| Paraesthesia ¹ | 4,5 | 18,3 |
| L'horripilation | 0 | 13,4 |
| Dsyuria ² | 0 | 13,4 |
| Pruritus ³ | 2,3 | 12,2 |
| Couchée hypertension ⁴ | 0 | 7,3 |
| Frissons | 0 | 4,9 |
| La douleur ⁵ | 0 | 4,9 |
| Éruption cutanée | 1,1 | 2,4 |

¹ Comprend paresthésie, paresthésie du cuir chevelu et hyperesthésie de la peau.

² Inclut la dysurie, la fréquence urinaire augmentée, la miction altérée, la rétention urinaire (6%), l'urgence urinaire.

³ Comprend le prurit chevelu (11%).

⁴ Inclut les patients avec une hypertension en position couchée (2.4%).

⁵ Comprend la douleur abdominale et l'augmentation de la douleur.

Chez les 938 patients traités dans des essais contrôlés et non contrôlés, les effets indésirables suivants, indépendamment de leur causalité, se sont produits à une fréquence supérieure à 0,5% ou se sont produits à un taux inférieur, mais ont été potentiellement importants: asthénie, frissons, étourdissements, dyspepsie, dyspnée, maladie des cheveux, maux de tête, hypertension, nausée, nervosité, douleur, paresthésie, paresthésie du cuir chevelu, horripilation, vasodilatation, prurit, prurit chevelu, éruption cutanée,

hypertension couchée, rétention urinaire, urgence urinaire.

La réaction indésirable la plus potentiellement grave associée à la thérapie midodrine est l'hypertension couchée. Les sentiments de paresthésie, de prurit, de horripilation et de frissons sont des réactions pilomotor associées à l'action de midodrine sur les récepteurs alpha-adrénergiques des follicules pileux. Les sentiments d'urgence urinaire, de rétention et de fréquence sont associés à l'action de midodrine sur les récepteurs alpha du cou de la vessie.

Anomalies de laboratoire: Aucun changement clinique significatif n'a été apporté aux paramètres du laboratoire.

Événements post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de midocrine :

Très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1000, <1/100) ; rare (>1/10000, <1/1000) ; très rare (<1/10000)

Troubles psychiatriques : Peu fréquent : troubles du sommeil, insomnie

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

Troubles cardiaques : Peu fréquent : bradycardie réflexe ; Rare : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : Fréquent : brûlures d'estomac, stomatite

Troubles hépatobiliaires : Rare : Fonction hépatique anormale, élévation des enzymes hépatiques

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Fréquent : bouffées vasomotrices, éruption cutanée

Troubles vasculaires : Fréquent : hypertension en position couchée (pression artérielle supérieure à 180/110 mmHg) avec des doses quotidiennes supérieures à 30 mg ; Peu fréquent : hypertension en position couchée (pression artérielle supérieure à 180/110 mmHg) avec des doses quotidiennes supérieures à 7,5 mg.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Digitaliques: Les glycosides cardiaques peuvent augmenter ou précipiter la bradycardie, le bloc A.V. ou l'arythmie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le midodrine.

Agents sympathomimétiques et autres vasopresseurs : L'utilisation de médicaments qui stimulent l'alpha-adrénergiques (par exemple, la phényléphrine, la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phénylpropanolamine ou la dihydroergotamine) peut améliorer ou potentialiser les effets des midodrine sur les presses. Par conséquent, les midodrine ne doivent pas être utilisés en concomitance avec les agents sympathomimétiques vasoconstricteur et le patient doit être averti de ne pas utiliser les préparations en

vente libre contenant ces médicaments.

Agents sympatholytique: Les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques tels que la phentolamine, la prazosine, la doxazosine et la Labetalol peuvent inhiber l'effet vasopresseur de la midodrine. L'utilisation concomitante de midodrine, d'inhibiteurs des récepteurs alpha et de bêtabloquants qui peuvent réduire le rythme cardiaque, nécessite une surveillance soigneuse.

Corticostéroïdes : Les patients souffrant de stéroïdes de conservation du sel (p. ex., Fludrocortisone), avec ou sans supplément de sel, peuvent ressentir un effet presseur excessif après la thérapie midodrine, surtout dans la posture couchée. La possibilité d'effets hypertensifs avec la midodrine peut être minimisée en réduisant la dose de Fludrocortisone ou en diminuant l'apport de sel avant l'initiation du traitement par midodrine. Les patients traités par midodrine en combinaison avec des corticoïdes minéraux ou des glucocorticoïdes (p.ex. fludrocortisone) peuvent présenter un risque accru de glaucome / pression intraoculaire accrue, et doivent être surveillés soigneusement.

Atropine : La midodrine peut augmenter ou potentialiser l'effet de l'atropine menant à l'augmentation de la pression artérielle.

Alcaloïdes des Rauwolfia : La présence d'alcaloïdes des rauwolfia (réserpine) augmente légèrement les effets presseurs de la midodrine.

Potentiel d'interactions médicamenteuses: Il semble possible, bien qu'il n'y ait pas de preuves expérimentales de soutien, que la clairance rénale élevée de desglymidodrine (une base) est due à la sécrétion tubulaire active par le système de base-sécrétant également responsable de la sécrétion de tels médicaments que la metformine, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, triamtérène, flécaïnide et quinidine. Il peut donc y avoir un potentiel d'interactions médicamenteuses avec ces médicaments.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement avec le MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) devrait être commencé sous une surveillance médicale étroite dans un milieu clinique contrôlé comme à l'hôpital, en clinique ou au bureau. Les mesures horaires de la pression artérielle (couchée et assise) doivent être effectuées pendant 3 heures après la première dose et aussi la deuxième dose d'un régime posologique de trois fois par jour. Cette procédure doit également être suivie lorsque la dose est augmentée.

Pendant la période de surveillance médicale rapprochée, le patient ou une personne vivant avec le patient doit être formé pour mesurer la tension artérielle. La pression artérielle couchée et assise doit être mesurée quotidiennement pendant au moins un mois après l'initiation du traitement et deux fois par semaine après.

L'administration de MIDODRINE doit être arrêtée et le médecin traitant a immédiatement notifié, si la pression artérielle dans l'une ou l'autre position augmente au-dessus de 180/100 mmHg.

La dose de départ habituelle de MIDODRINE est de 2,5 mg trois fois par jour. Des doses uniques de

2,5, 5 et 10 mg ont été employées avec succès. La plupart des patients sont contrôlés à 30 mg ou moins par jour, administrés en trois ou quatre doses divisées. Le MIDODRINE peut être donné jusqu'à six fois par jour, mais une dose journalière totale de 30 mg ne doit pas être dépassée. Certains patients ont besoin d'une dose du matin qui est plus élevée que celle prise plus tard dans la journée. Dans certains cas, le MIDODRINE a été donné trois fois par jour comme suit: 1 à 2 heures avant le matin, en milieu de matinée et en milieu d'après-midi. Afin de réduire le risque d'hypertension couchée, il peut être recommandé que les doses de midodrine ne soient pas administrées après le repas du soir ou moins de 4 heures avant le coucher.

La thérapie avec le MIDODRINE devrait être maintenue seulement chez les patients qui semblent obtenir l'amélioration symptomatique pendant le traitement initial.

La dose maximale recommandée ne doit pas dépasser 30 mg par jour.

Le dosage chez les enfants n'a pas été étudié car les patients de 18 ans ou moins ont été exclus des essais cliniques.

Utilisation chez les personnes âgées: Les taux sanguins de midodrine et de desglymidodrine étaient semblables chez les patients de 65 ans ou plus comparativement à ceux de moins de 65 ans, ce qui laisse supposer que l'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés, à condition que leurs fonctions rénales et hépatiques soient adéquates.

Utilisation chez les patients atteints de foie et/ou Déficience rénale: Le MIDODRINE doit être utilisé prudemment et la dose de départ ne doit pas être supérieure à 2,5 mg (voir PRECAUTIONS-patients souffrant de déficience rénale et patients souffrant d'une déficience hépatique).

SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage pourraient inclure l'hypertension, horripilation (bosses d'oie), une sensation de froideur et de rétention urinaire. Il y a 2 cas signalés de surdosage avec le chlorhydrate de midodrine, aussi bien chez les jeunes mâles. Un patient a ingéré des gouttes d'hydrochlorure de midodrine, 250 mg, une pression artérielle systolique de plus de 200 mm Hg, a été traitée avec une injection intraveineuse de 20 mg de phentolamine, et a été rejetée la même nuit sans aucune plainte. L'autre patient a ingéré 205 mg de chlorhydrate de midodrine (41 x 5 mg comprimés), et a été trouvé léthargique et incapable de parler, non réactif à la voix, mais sensible aux stimuli douloureux, hypertensifs et bradycardie. Le lavage gastrique a été effectué, et le patient a récupéré complètement le lendemain sans séquelles.

Les doses uniques qui seraient associées à des symptômes de surdosage ou qui pourraient potentiellement menacer la vie sont inconnues. La DL50 par voie orale est d'environ 30 à 50 mg/kg chez les rats, 675 mg/kg chez les souris et 125 à 160 mg/kg chez les chiens.

En dehors des soins vitaux de base, le traitement général recommandé, sur la base de la pharmacologie du médicament, comprend les vomissements provoqués et l'administration de médicaments alpha-

sympatholytiques (p.ex. phentolamine, nitroprussiate, nitroglycérine). La bradycardie et les anomalies de conduction bradycardique peuvent être neutralisées par l'atropine.

Desglymidodrine est dialysable.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de midodrine est un promédicament, c'est-à-dire que l'effet thérapeutique de la midodrine administrée par voie orale est dû et directement lié à sa conversion après absorption en desglymidodrine qui diffère chimiquement de méthoxamine seulement par manque dans un groupe méthyle sur le carbone α de la chaîne latérale.

Desglymidodrine est un stimulant α 1-adrénergiques avec peu d'effet sur les β -adrénergiques cardiaques. Les actions de desglymidodrine sur les systèmes cardiovasculaire et d'autres organes sont essentiellement identiques à celles des autres stimulants alpha1-adrénergiques, comme la phényléphrine ou la méthoxamine.

Les effets les plus importants de la midodrine sont sur le système cardiovasculaire, consistant en une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique debout, assise et couchée chez les patients souffrant d'hypotension orthostatique. La pression systolique permanente est augmentée de 15 à 30 mm Hg à 1 heure après une dose de 10 mg de chlorhydrate de midodrine, avec quelques effets persistants pendant 2 à 3 heures. L'augmentation de la pression artérielle est due presque entièrement à une augmentation de la résistance périphérique. Le chlorhydrate de midodrine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la fréquence d'impulsions debout ou couchée chez les patients souffrant d'une insuffisance autonome. Il diminue légèrement la sortie cardiaque et le débit sanguin rénal et augmente le tonus du sphincter interne de la vessie et retarde la vidange de la vessie.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale, midodrine est rapidement et presque complètement absorbé, avec une biodisponibilité absolue moyenne (comme desglymidodrine) de 93%.

Après l'administration orale de 2,5 mg de midodrine en une seule dose à 12 volontaires, la concentration moyenne de crête des midodrine inchangés est d'environ 10 ng/ml et elle se produit après 20-30 minutes, avec une demi-vie plasmatique terminale de 0,4 à 0,5 heures. La concentration plasmatique moyenne du métabolite actif, desglymidodrine, culmine en approximativement 1 heure, avec une demi-vie plasmatique d'environ 3 heures après l'administration orale de 2,5 mg de midodrine.

Des études métaboliques approfondies n'ont pas été menées, mais il semble que deglycination de midodrine à desglymidodrine ait lieu dans de nombreux tissus, et les deux composés sont métabolisés en partie par le foie. Ni midodrine ni desglymidodrine est un substrat pour la monoamine oxydase.

Les deux midodrine et desglymidodrine sont rapidement éliminés du corps, principalement par les reins. La clairance rénale de desglymidodrine est d'environ 385 mL/min, la plupart, environ 80%, par la sécrétion

active. Le mécanisme réel de la sécrétion active n'a pas été étudié, mais il est possible qu'il se produise par la voie de la sécrétion de base responsable de la sécrétion de plusieurs autres médicaments qui sont des bases (voir avertissements et précautions-interactions médicamenteuses). Environ 91% de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 24 heures. Du matériel urinaire, 50-60% est présent comme desglymidodrine et approximativement 2%, comme midodrine non métabolisé. Les produits de dégradation non identifiés ne dépassent pas 3,9% du matériel urinaire. Midodrine diffuse mal à travers la barrière hémato-encéphalique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante (15-30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) sont disponibles dans les points forts suivants pour une utilisation orale.

Comprimés de MIDODRINE 2,5 mg: Chaque blanc à blanc cassé, rond, comprimés marqués débossé avec 'H' au-dessus de la ligne de score et 'P' sous le score d'un côté et '504' de l'autre côté». Disponible en flacons de 100.

Comprimés de MIDODRINE 5 mg: Chaque couleur orange pâle, ronde, a marqué des comprimés débossé avec 'H' au-dessus du score et 'P' sous le score d'un côté et '505' de l'autre côté ". Disponible en flacons de 100.

En plus du chlorhydrate de midodrine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux: le dioxyde de silicium colloïdal, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et l'amidon pré-gélatineux.

Les comprimés de MIDODRINE 5 mg contiennent également le FD&C avec la couleur jaune #6/Jaune soleil FCF aluminium Lac.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

La Substance Médicamenteuse

Nom propre: chlorhydrate de midodrine

Nom chimique:

(+)-2-Amino-*N*-(β -hydroxy-2,5-dimethoxyphenethyl)
monochlorhydrate de acétamide

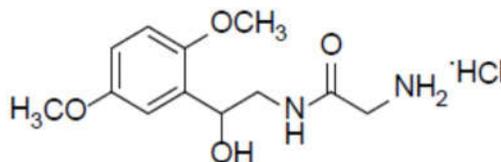
OU

Acetamide, 2-amino-*N*-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]-, monochlorhydrate, (\pm)-

Formule moléculaire et poids moléculaire: Base: C₁₂H₁₈N₂O₄, 254.29 g/mol

Sel : C₁₂H₁₉ClN₂O₄, 290.74 g/mol

Formule structurale:



Propriétés physico-chimiques: Le chlorhydrate de midodrine est une poudre cristalline blanche. Il est soluble dans l'eau et très soluble dans le méthanol. Le tableau suivant contient la solubilité aqueuse du chlorhydrate de midodrine USP sur la plage physiologique du pH.

| <i>Tampon pH</i> | <i>Observation</i> |
|------------------|--------------------|
| 1.2 | Peu soluble |
| 6.0 | Soluble |
| 8.0 | Peu soluble |

pKa: 7,8

pH: Entre 4,0 et 5,0,

Plage de fusion: 192,8 – 193,7°C

Coefficient de partage: -0,5

LES ESSAIS CLINIQUES

Dans les études humaines, les midodrine n'affectent pas le taux de glycémie ou d'urée chez les patients souffrant d'hypotension ou n'ont pas d'effets nocifs sur la tolérance au glucose, les lipides sériques, l'insuline ou l'acide urique chez les patients diabétiques. Au cours d'un traitement de trois semaines avec midodrine (20 mg par jour), aucun effet n'a été observé sur le facteur de coagulation plasmatique, il n'y avait pas d'activation de fibrinolyse, ou des effets sur le nombre et la fonction de thrombocytes.

Midodrine a été étudiée dans quatre essais contrôlés principaux de 4 semaines, 3 semaines, 4 jours et 1 jour de durée, respectivement. Toutes les études ont été randomisées, les essais à double insu chez les patients souffrant d'hypotension orthostatique de toute étiologie et de la chute couchée-à-debout de la pression artérielle systolique d'au moins 15 mm Hg accompagné d'au moins modérée étourdissements/étourdissements. Les patients souffrant d'une hypertension couchée prolongée préexistante au-dessus de 180/110 mm Hg ont été systématiquement exclus. Dans l'étude de 4 semaines chez 104 patients, midodrine (10 mg) a augmenté significativement la pression artérielle systolique de 22 mm Hg (28%) comparativement à 3 mm Hg (4%) pour le groupe placebo. La dose de 2,5 mg a augmenté la pression artérielle 9 mm Hg (14%). L'augmentation en pourcentage de la pression systolique stagnante pour toutes les doses de midodrine (2,5, 5 et 10 mg) et les doses de 5 et de 10 mg ensemble est significativement supérieure au placebo et la réponse à la dose est linéaire.

Dans une étude de 3 semaines portant sur 170 patients, la plus anciennement non traitée avec le midodrine, les patients traités à la midodrine (10 mg t.i.d., avec la dernière dose au plus tard à 18 h) avaient un taux de pression systolique de 1 minute (environ 20 mm Hg), une heure après le dosage (les pressions sanguines n'ont pas été mesurées à d'autres moments) pendant 3 semaines. Après la semaine 1, les patients traités par midodrine ont eu de petites améliorations dans les scores de vertiges/étourdissements/instabilité et les évaluations mondiales, mais ces effets ont été rendus difficiles à interpréter par un taux élevé de décrochage précoce (environ 25% contre 5% pour le placebo). La pression artérielle couchée et assise a augmenté de 16/8 et de 20/10 mm Hg, respectivement, en moyenne.

Dans un essai de 4 jours, à 4 voies, une dose-réponse de crossover, des doses uniques de 0, 2,5, 10 et 20 mg de midodrine ont été administrées à 25 patients. Les doses de 10 et de 20 mg produisent des augmentations de la pression systolique de 1 minute d'environ 30 mm Hg à 1 heure; l'augmentation a été maintenue en partie pendant 2 heures après 10 mg et 4 heures après 20 mg. la pression systolique couchée était ≥ 200 mm Hg chez 22% des patients sur 10 mg et 45% des patients sur 20 mg; les pressions élevées durent souvent 6 heures ou plus.

Dans une étude d'un jour sur 70 patients, après midodrine à étiquette ouverte, les répondants midodrine connus ont reçu midodrine 10 mg ou un placebo à 0, 3 et 6 heures. Les pressions artérielles systoliques stationnaires d'une minute ont été augmentées 1 heure après chaque dose d'environ 15 mm Hg et 3 heures après chaque dose d'environ 12 mm Hg; les pressions stationnaires de 3 minutes ont également augmenté à

1 mais pas à 3 heures après le dosage. Il y a eu des augmentations de temps debout vu par intermittence 1 heure après le dosage, mais pas à 3 heures.

Biodisponibilité comparative

Un centre unique, randomisé, dose orale unique, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, étude de bioéquivalence croisée comparant les comprimés de MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) à 5 mg (Sanis Health Inc.) à un produit de référence, Des comprimés de MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) de 5 mg (AA Pharma Inc.) ont été effectués dans des conditions de jeûne chez 32 volontaires mâles en bonne santé. Le taux et l'étendue de l'absorption de midodrine ont été mesurés et les résultats des 29 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

| Midodrine (1 x 5 mg) À partir de données mesurées | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------|--|---------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
| Paramètre | Test* | Référence† | % Rapport de moyens géométriques | Intervalle de confiance 90 % |
| AUC _T (ng*hr/mL) | 20.54 20.86 (17.32) | 20.48 20.74 (15.92) | 100.27 | 97.13 - 103.52 |
| AUC _{Inf} | 20.84 21.16 (17.11) | 20.78 21.03 (15.76) | 100.30 | 97.18 - 103.53 |
| C _{max} (ng/mL) | 23.37 24.928 (33.810) | 24.92 25.98 (28.19) | 93.78 | 85.54 - 102.82 |
| T _{max} § (h) | 0.47 (0.23 - 0.93) | 0.47 (0.23 - 1.05) | | |
| T _½ € (h) | 0.50 (13.59) | 0.50 (12.12) | | |

* MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) comprimés de 5 mg (Sanis Health Inc.).

† MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) comprimés de 5 mg (AA Pharma Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement.

€ Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les Études Précliniques: Intraduodenally, midodrine était efficace chez les rats de 2,5 à 20 mg/kg. La phentolamine (5 mg/kg i.v.), un antagoniste alpha-adrénergique, inhibe la réponse du presseur à la midodrine (5 mg/kg i.v.). D'autres agents pharmacologiques, y compris l'antagoniste bêta- adrénergique propranolol (5 mg/kg, i.v.) et l'antagoniste parasymphatique de l'atropine (5 mg/kg, i.v.), n'avaient aucune influence sur la réponse du presseur.

Midodrine (1 mg/kg, (i.v.) et desglymidodrine (250 µg/kg, i.v.) n'ont pas affecté de façon significative les actions de l'agoniste bêta-adrénergique isoprénaline (0,4 µg/kg, i.v.) sur la pression systolique ou diastolique, DP/DT, la fréquence cardiaque ou le débit sanguin fémoral dans l'anesthésie chat.

Desglymidodrine (10^{-6} à 10^{-4} M) causé une augmentation liée à la dose de la tension de l'artère fémorale isolée et des bandes de veines fémorales des chiens alors que midodrine n'a eu aucun effet à des concentrations jusqu'à 10^{-3} M. Ces courbes de réponse ont été décalées vers la droite de façon parallèle par des phentolamine indiquant un antagonisme compétitif.

Ni le midodrine ni le desglymidodrine n'affectent l'acétylcholine induite bronchospasmes chez les cobayes. Ni midodrine ni desglymidodrine n'ont eu d'activité significative du SNC dans la souris.

TOXICOLOGIE

Toxicité Aiguë: La toxicité aiguë de la midodrine est la suivante:

| | LD50 mg/kg | | |
|------------------|------------|-------|---------------|
| | Souris | Rat | Chien |
| Intraveineuse | 107,7 | 17,69 | --- |
| Intrapéritonéale | 199,9 | 25,55 | --- |
| Sous-cutanée | 196,6 | 30,18 | --- |
| Orale | 675,0 | 32,90 | 126,0 – 159,0 |

La toxicité motif est identique dans les 3 espèces animales et est caractérisé par exophthalmus, horripilation, de la dyspnée, de la salivation et tonoclonic spasmes

Toxicité subaiguë : Le midodrine a été administré à des rats (10 mâles et 10 femelles par dose) par tube gastrique pendant une période allant jusqu'à 20 jours à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Des altérations du myocarde caractéristiques de celles produites par les agents sympathomimétiques, prenant la forme de foyers de fibres myocardique dégénératives et une augmentation des cellules tissulaires conjonctifs, ont été observées et elles ne sont pas clairement dépendantes de la dose. Les femelles administrées par voie orale midodrine à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg ont montré une dégénérescence graisseuse dans la périphérie des lobes hépatiques avec une diminution de la teneur en glycogène; les mâles montrent l'agrandissement cellulaire du foie sans accumulation grasse avec des cellules riches en glycogène. Ces changements hépatiques étaient dépendants de la dose.

Toxicité chronique: Des études de toxicité de six mois ont été effectuées chez des rats et des chiens. Dans une expérience, des rats Sprague-Dawley (10 mâles et 10 femelles par dose) ont été dosés par voie orale

avec 1, 5 et 20 mg/kg. Dans une deuxième expérience, des rats (10 mâles et 10 femelles par dose) ont été dosés par voie orale avec 0,3 mg/kg. Il y avait une légère infiltration grasse du foie chez les rats mâles dosés à 5 mg/kg. Les changements dans les activités des enzymes hépatiques et plasmatiques n'ont pas suivi les tendances qui pourraient être apparentées clairement aux midodrine. Les études de toxicité chronique pendant 6 mois chez les chiens (2 mâles et 2 femelles par dose) à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour ont montré une dégénérescence sporadique des fibres du myocarde avec des rangées de fibrocytes dans le myocarde. Les tests de fonction hépatique sont restés dans des limites normales. Horripilation et mydriase, d'abord en évidence et dépendant de la dose, ont graduellement disparu au cours de plusieurs semaines de traitement continu. Les vomissements ont eu lieu pendant la première et la deuxième semaine, sur une période de 1-5 jours. Dans une autre étude sur la toxicité chronique, les chiens (3 mâles et 3 femelles par dose) ont été traités par voie orale avec midodrine en doses allant jusqu'à 27 mg/kg/jour pendant 6 mois. La dose de 9 mg/kg/jour a d'abord produit des horripilation, des mydriase et des vomissements, dont chacun a dissipé avec le temps. À 27 mg/kg/jour, la sédation légère et modérée était évidente et était associée à une diminution de l'apport alimentaire et du gain de poids. Il y a eu une diminution significative du poids du coeur et de la rate, et une augmentation significative du poids des poumons, du foie et du rein.

Mutagénicité : Aucune mutagénicité n'a été observée avec le midodrine, selon l'essai d'Ames, à l'aide de 5 souches de *Salmonella typhimurium* (jusqu'à 1000 mg/plat) ou du test du micronoyau chez la souris (jusqu'à 50 mg/kg avec 5 mâles et 5 femelles par dose).

Études sur la reproduction: L'effet de la midodrine sur la fonction reproductive a été testé par le dosage léthal dominant chez les souris mâles CFLP. La midodrine orale a été administrée pendant 5 jours consécutifs à des doses de 9, 27 et 81 mg/kg/jour à des souris mâles (20 par dose). Deux jours après la fin du traitement, les souris ont été jumelées pendant une semaine avec des femelles non traitées (120 par dose). Le taux d'implantation foetale, la taille des litières et la perte après implantation n'ont pas été affectés par le traitement. Le midodrine a été administré par gavage à des rats Sprague-Dawley (20 femelles par dose) dans des doses de 0,1, 1,5 et 20 mg/kg/jour pendant la sixième à la quinzième journée de la grossesse. Il n'y a eu aucun effet sur la grossesse ou le fœtus à des doses de 0,1 et de 1,5 mg/kg/jour. À 20 mg/kg/jour, il y a eu des réductions significatives du taux de réabsorption et du poids corporel des foetus. Les barrages ont montré des réductions significatives de la consommation alimentaire et le taux de gain de poids. L'effet du gavage oral du midodrine à des doses de 0,1, 1,5 et 20 mg/kg/jour du sixième au dix-huitième jour de la grossesse a été étudié chez les lapins blancs néo-zélandais (10 femelles par dose). Les progrès de la grossesse et le développement du fœtus était normal aux deux doses inférieures. À une dose de 20 mg/kg/jour, un taux de perte après implantation de 88,2% s'est produit et le poids corporel des foetus livrés a été considérablement réduit. Les barrages ont été ataxique et ont montré une diminution significative de l'apport alimentaire et du gain de poids corporel.

Cancérogénicité: Des études à long terme ont été menées chez des rats et des souris à des doses de 3 à 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée de l'homme sur une base de mg/m², sans indication d'effets cancérogènes liés à la midodrine.

RÉFÉRENCES

- 1) Bradbury S and Eggleston C Postural Hypotension: Un rapport de trois cas. *American Heart Journal* 1925; 1:73-86.
- 2) Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M et Fouad-Tarazi FM: Hypotension orthostatique neurogénique: Un double-aveugle, contrôlée contre placebo avec midodrine. *Am J Med* 1993;95(1):38-48.
- 3) Kolassa N, Schutzenberger WG, Wiener H et Krivanek P: Au niveau du Plasma de la prodrogue midodrine et de son métabolite actif, en comparaison avec l'alpha-mimétiques d'action chez les chiens. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979; 238(1): 96-104.
- 4) Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN et McElligott MA: L'efficacité de la midodrine vs placebo dans neurogène de l'hypotension orthostatique. Une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique de l'étude. *JAMA* 1997;277(13):1046- 1051.
- 5) Pittner H, Stormann H et Enzenhofer R: Les actions pharmacodynamiques de midodrine, un nouvel agent stimulant alpha-adrénergique, et son principal métabolite, ST 1059. *Arzneim - Forsch Drug Res* 1976; 26(12):2145-2154.
- 6) Pittner H et Turneim K: Les effets circulatoires pulmonaires et systémiques du midodrine, un nouveau sympathomimétiques et son métabolite, ST 1059 *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; 207(1): 180- 192.
- 7) Polinsky RJ, Kopin IL, Ebert EH, et al: Distinction pharmacologique de différents syndromes d'hypotension orthostatique. *Neurology* 1981; 31:1-7.
- 8) Schirger A, Sheps SG, Thomas JE et Fealey RD: Midodrine. Un nouvel agent dans la gestion de l'hypotension orthostatique idiopathique et de shy-drager syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 1981; 56:429-433.
- 9) Shy GM et Drager GA: Syndrome neurologique associé à l'hypotension orthostatique. *Arch Neurology* 1960; 2:511-527.
- 10) Thulesius O: Classification pathophysiologiques & diagnostic de l'hypotension orthostatique. *Cardiology* 1976; 61(Suppl. 1):180-190.
- 11) Thulesius O, Gjores JE et Berlin E: Effet vasoconstricteur de midodrine, St 1059, noradrénaline, étiléfrine et dihydroergotamine sur des veines humaines isolées. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16:423-424.
- 12) Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN et Low PA: Une double-aveugle, dose-étude de réponse de midodrine dans l'hypotension orthostatique neurogénique.

Neurology 1998;51(1): 120-124.

13) Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, Sheps SG, Schirger A et Fealey RD:
Pharmacodynamique de midodrine et agent antihypotensive. Clin Pharmacol Ther 1986; 39(5):586-591.

14) Monographie de produit - AMATINE® (chlorhydrate de midodrine) comprimés. Shire
Canada Inc. Date de révision: 2003-02-11.

15) Monographie de produit - MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine comprimés 2,5 mg et 5 mg),
Numéro de contrôle 138681; AA Pharma Inc. Date de préparation: 26 Mai 2010.

16) Monographie du Produit - MIDODRINE (Comprimés de Chlorhydrate de Midodrine 2,5 mg et 5 mg),
N° de contrôle 219481; APOTEX Inc. Date de préparation : 16 octobre 2018.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr **MIDODRINE**
Comprimés de chlorhydrate de midodrine
2,5 mg et 5 mg

Cette notice est la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée lorsque la vente de MIDODRINE a été autorisée au Canada et est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur MIDODRINE. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant le médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Dans quel cas le médicament est-il utilisé :

MIDODRINE est utilisée pour certains patients qui ont une pression artérielle faible lorsqu'ils se lèvent d'une position assise ou couchée.

Il est utilisé chez les personnes dont les activités de vie sont gravement diminuées, même après des changements de mode de vie et l'utilisation d'autres traitements.

Ce qu'il fait :

Midodrine augmente la pression artérielle en provoquant un resserrement des vaisseaux sanguins.

Quand ne faut-il pas l'utiliser ?

MIDODRINE ne doit pas être pris sans consultation préalable de votre médecin si vous présentez l'une des conditions suivantes:

- Pression artérielle élevée
- Vous avez des problèmes avec vos vaisseaux sanguins, notamment des blocages, des rétrécissements ou des spasmes :
- Maladie cardiaque grave
- Maladie rénale
- Difficultés à uriner
- Prostate élargie avec des difficultés à vider complètement votre vessie :
- Phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale qui provoque une libération excessive d'hormones qui régulent la pression artérielle)
- Thyroïde hyperactive
- Problèmes visuels soudains, tels que perte de la vision périphérique ou halos autour des

lumières ;

- Allergie au chlorhydrate de midodrine ou à l'un des ingrédients non médicinaux indiqués sous « Quels sont les ingrédients non médicinaux importants »

Quel est l'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de midodrine

Quels sont les ingrédients non médicinaux

importants : Les comprimés MIDODRINE 2,5 mg et 5 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon prégélatinisé.

Les comprimés MIDODRINE 5 mg contiennent également le colorant FD&C Jaune #6 / Laque d'Aluminium Jaune Orangé FCF 10%.

Dans quelles formes posologiques est-il disponible :

Les comprimés MIDODRINE sont disponibles à des concentrations de 2,5 mg et 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions sérieuses

- L'utilisation d'APO-MIDODRINE peut provoquer une augmentation marquée de la pression artérielle en position couchée. Si vous présentez des symptômes tels qu'une conscience cardiaque, des battements dans les oreilles, des maux de tête, une vision trouble, etc. arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

AVANT d'utiliser MIDODRINE, parlez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous :

Prenez l'un des médicaments indiqués dans la rubrique intitulée « Interactions avec ce médicament »

- Avez des difficultés à uriner
- Avez le cœur qui bat très vite
- Êtes diabétique ou avez des antécédents de problèmes visuels, tels que le glaucome
- Avez des problèmes hépatiques ou rénaux
- Êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte
- Allaitez
- Avez moins de 18 ans

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser

des machines :

Il est peu probable qu'APO-MIDODRINE affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Faites attention lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines si vous avez des étourdissements ou une sensation de tête légère.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours dire à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou prévoyez de prendre, y compris ceux qui sont obtenus sans ordonnance.

Les médicaments qui peuvent interagir avec MIDODRINE comprennent :

- Glucosides digitaliques (p.ex. digoxine, digitoxine)
- Médicaments de type adrénaline (p.ex., phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, phénylpropanolamine ou dihydroergotamine), alpha-bloquants (p.ex., phentolamine, prazosine, doxazosine et labétalol) ;
- Bêtabloquants (p.ex. aénolol, bisoprolol, acébutolol, propranolol);
- Médicaments qui peuvent augmenter votre pression artérielle (p.ex. hormones thyroïdiennes et certains antidépresseurs, tels que la phénelzine et la sélégiline) ;
- Stéroïdes qui provoquent une rétention de sel (p.ex. fludrocortisone);
- Atropine
- Réserpine;

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le traitement par MIDODRINE doit être initié sous une surveillance médicale étroite afin que votre pression artérielle puisse être soigneusement contrôlée. La dose de départ de MIDODRINE est de 2,5 mg 3 fois par jour ou comme indiqué par votre médecin. Le médicament doit être pris pendant la journée, lorsque vous êtes susceptible d'être debout le plus souvent. MIDODRINE ne doit pas être pris après le repas du soir ou moins de 4 heures avant le coucher.

Surdosage :

Obtenir une attention médicale d'urgence si un surdosage de ce médicament est soupçonné.

Les symptômes d'un surdosage de midodrine peuvent inclure une augmentation de la pression artérielle (cœur qui bat très vite ou cœur qui bat plus lentement, sensation de battements dans vos oreilles, maux de tête ou vision trouble), la chair de poule, une sensation de froid et des difficultés à uriner.

Si vous pensez avoir pris trop de MIDODRINE, contactez immédiatement votre fournisseur de soins de santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et poursuivez le schéma posologique habituel. Ne doublez pas les doses.

EFFETS INDÉSIRABLES ET COMMENT LES PRENDRE EN CHARGE

Les effets indésirables les plus fréquents de MIDODRINE sont : Pression artérielle élevée en position assise ; picotements, démangeaisons ou sensation de brûlure de la peau, principalement du cuir chevelu ; chair de poule ; frissons ; problèmes urinaires ; perte anormale de force ; étourdissements ; douleur à la partie supérieure de l'estomac ; érection des poils du corps ; maux de tête ; essoufflement ; nausées ; nervosité ; irritabilité ; douleur ; éruption cutanée

| EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE | | | | |
|--|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien | | Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
| | | Seulement si grave | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Pression artérielle élevée en position assise (conscience cardiaque, battements dans les oreilles, maux de tête, vision trouble) | | | √ |
| Fréquent | Problèmes urinaires (besoin urgent et douloureux d'uriner ; difficulté à démarrer le flux d'urine ; jet urinaire qui est très faible et intermittent ; difficulté à vider complètement votre vessie) | | √ | |

*Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables.
Pour tout effet inattendu lors de la prise de MIDODRINE,
veuillez contacter votre médecin ou pharmacien.*

CONSERVATION

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C).
Conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des informations sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appelez gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATIONS

Si vous voulez plus d'informations au sujet de MIDODRINE :

- Parlez avec votre professionnel de soins de santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de soins de santé et qui comprend cette notice de renseignements destinés aux patients, en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou en appelant le : 1-866-236-4076 ou quality@sanis.com

Les informations contenues dans ce document sont à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous. Pour des informations plus récentes, veuillez visiter notre site web ou nous contacter directement.

Cette notice a été préparée par

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Dernière révision : 30 novembre 2022