

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX

Solution topique USP de minoxidil

20 mg/ml (2 % p/v)

Traitement pour la repousse des cheveux

CE PRODUIT EST POUR HOMME UNIQUEMENT

Vita Health Products Inc.

150 Beghin Avenue
Winnipeg, Manitoba
R2J 3W2

Date d'approbation initiale :
le 23 juin 2010

Date de révision :
le 20 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 269836

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.3 Interactions médicament-comportement.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13

9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	20
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.2	Résultats des études.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	29
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX (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).

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX n'est pas approuvé pour l'utilisation chez la femme.

L'efficacité de la solution topique de minoxidil contre l'alopecie fronto-temporale n'a pas été démontrée lors d'essais cliniques.

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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez ces patients.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution topique de minoxidil n'ont pas fait l'objet d'études cliniques chez les hommes âgés de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est contre-indiqué :

- chez les femmes;
- chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité au minoxidil, à tout ingrédient de la préparation (y compris les ingrédients non médicinaux) ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- chez les sujets présentant une hypertension traitée ou non traitée;
- chez les sujets présentant une calvitie non attribuable à des facteurs héréditaires. FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est efficace seulement pour le traitement de la calvitie masculine (alopecie 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 sur le cuir chevelu de pansements occlusifs ou de médicaments topiques pour traiter un problème de peau;
- Certains médicaments sur ordonnance et en vente libre, 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX n'est pas approuvé pour l'utilisation chez la femme.**
- **RÉSERVÉ À L'USAGE EXTERNE.** Utiliser FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX (solution topique de minoxidil) conformément au mode d'emploi. Appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX lorsque les cheveux et le cuir chevelu sont parfaitement secs. L'innocuité et l'efficacité de la solution topique de minoxidil n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans ou les hommes de plus de 65 ans.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Appliquer 2 f.p.j. une dose de 1 ml de solution FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX (20 mg de minoxidil) sur le cuir chevelu, en partant du 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 de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, se laver soigneusement les mains. Ne pas appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur une autre partie du corps.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

A. Pulvérisateur

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur des surfaces étendues du cuir chevelu.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.
- 2) Insérer le pulvérisateur dans le flacon et visser fermement.
- 3) Diriger la pompe vers le centre de la surface à traiter, l'actionner une fois et étendre FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération pour un total de 4 fois pour appliquer une dose de 1 ml.

Éviter d'inhaler l'aérosol.

- 4) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer la pompe, la conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants sur le flacon et visser fermement dans le sens horaire.

B. Applicateur à friction

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur de petites surfaces du cuir chevelu.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.

- 2) Insérer l'applicateur à friction dans le flacon et vissez fermement. Retirer le capuchon qui recouvre le flacon et le garder.
- 3) Tenir le flacon à la verticale et le presser une fois jusqu'à ce que la chambre supérieure soit remplie jusqu'à la moitié. La chambre contient alors une dose entière (1 ml).
- 4) Renverser le flacon vers le bas et frotter l'applicateur sur le cuir chevelu pour appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur toute la zone à traiter jusqu'à ce que la chambre soit complètement vide. Replacer le capuchon qui recouvre le flacon sur l'applicateur lorsque ce dernier n'est pas utilisé.
- 5) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer l'applicateur, le conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants et visser fermement dans le sens horaire.

C. Pulvérisateur à embout allongé

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur de petites surfaces du cuir chevelu ou sous les cheveux.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.
- 2) Insérer la pompe dans le flacon et visser fermement.
- 3) Retirer l'embout court de l'extrémité de la pompe.
- 4) Fixer l'embout allongé sur la tige du pulvérisateur en y exerçant une pression ferme.
- 5) Retirer le petit capuchon de l'extrémité de l'embout allongé et le garder.
- 6) Diriger l'applicateur vers le centre de la zone du cuir chevelu à traiter, actionner la pompe une fois et étendre FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération pour un total de 4 fois afin d'appliquer une dose de 1 ml. **Éviter d'inhaler l'aérosol.**
- 7) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer l'applicateur à embout allongé, le conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants et visser fermement dans le sens horaire.

4.5 Dose oubliée

Lorsqu'une dose de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX 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 doubler la dose pour compenser.

5 SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, 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 liquidienne).

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

tachycardie, par l'administration d'un bêta-bloquant.

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'ingestion intentionnelle de minoxidil par voie buccale 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 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 effet 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 effet bloquant résiduel dû à la prise antérieure d'un agent sympatholytique (effets semblables à ceux de la guanéthidine ou d'un blocage alpha-adrénérique). L'administration i.v. d'un soluté isotonique est recommandée.

Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques, telles 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution à 20 mg/ml (2 %) de minoxidil	Alcool, eau purifiée, propylène glycol.

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX (solution topique de minoxidil) à 20 mg de minoxidil par ml (2 %), est offert en format de 60 ml de solution dans une bouteille en PEHD avec un ou plusieurs des applicateurs doseurs jetables suivants : pulvérisateur, pulvérisateur à embout allongé et applicateur à friction. Pour usage externe seulement. FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est une solution claire, incolore ou jaune très pâle. La couleur jaune n'altère pas son efficacité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est réservé à l'usage externe. Appliquer uniquement sur le cuir chevelu.

- Avant d'appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, 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.
- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX 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 fraîche.
- Chez certains patients, un changement de la couleur ou de la texture des cheveux s'est produit à la suite de l'emploi de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX.
- 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et consulter un médecin.
- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX 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.

Appareil cardiovasculaire

- Les patients présentant une maladie cardiaque avérée ou de l'arythmie cardiaque doivent consulter un médecin avant d'employer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX.
- Même si les effets généraux ci-dessous n'ont pas été associés à l'emploi topique de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, 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 l'emploi de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et consulter un médecin s'il présente un ou plusieurs de ces symptômes : hypotension, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), faiblesse ou étourdissements, gain de poids soudain et inexplicable, œdème des mains ou des pieds et rougeur persistante.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients devraient être surveillés pour l'apparition de tout symptôme d'effet général du minoxidil tel que : hypotension, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), faiblesse ou étourdissements, gain de poids soudain et inexplicable, œdème des mains ou des pieds et rougeur ou irritation persistante du cuir chevelu. Cesser l'emploi de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX en cas d'effets généraux et/ou de réactions dermatologiques graves.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX n'est pas approuvé pour l'usage féminin.

7.1.2 Allaitement

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX n'est pas approuvé pour l'usage féminin.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution topique de minoxidil n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX ne doit pas être employé chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution topique de minoxidil n'ont pas été établies chez les hommes de plus de 65 ans. FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX ne doit pas être employé chez les hommes âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les essais cliniques réalisés avec la solution topique de minoxidil étaient des troubles 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 figuraient des réactions cutanées, dont la desquamation (1,35 %), les démangeaisons (1,94 %) et les éruptions cutanées (1,43 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables observés chez plus de 1 % des participants aux études cliniques contrôlées par placebo regroupant 2386 sujets (1188 traités par la solution topique de minoxidil à 2 % et 1198 par un placebo) sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables observés chez > 1 % des hommes traités par la solution topique de minoxidil à 2 % comparativement aux hommes ayant reçu un placebo

Principales classes de systèmes et d'organes	Manifestations médicales (termes privilégiés)	Solution topique de minoxidil à 2 % (n = 1188)		PLACEBO (n = 1198)	
		n	%	n	%
Troubles généraux et anomalies 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/tension 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 des tissus cutanés et 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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables observés chez moins de 1 % des sujets masculins traités par la solution topique de minoxidil 2 %

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

Troubles oculaires : conjonctivite.

Troubles digestifs : douleur abdominale, nausées, diarrhée, vomissements, amygdalite, gastroentérite, hémorroïdes et stomatite aphteuse.

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

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

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

Blessures, empoisonnement et complications procédurales : blessures.

Investigations : gain de poids.

Troubles métaboliques et nutritionnels : œdème et gain de poids.

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

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

Troubles rénaux et urinaires : néphrolithiase et urétrite.

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

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

Troubles des tissus cutanés et 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés en association avec l'application de minoxidil topique pendant la période post commercialisation. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence, ni d'établir une relation de cause à effet entre leur survenue et l'utilisation du médicament. La fréquence des effets indésirables, estimée à partir des taux de rapports spontanés, est présentée au Tableau 2 selon la convention suivante :

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$
Rares	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rares < 1/10 000
 Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés en post commercialisation à l'emploi du minoxidil topique, selon la catégorie de fréquence estimée à partir des taux de déclarations spontanées

Classes de systèmes et d'organes	Effets indésirables – Termes privilégiés
Troubles du système immunitaire	
Très rares	Œdème de Quincke (manifestations possibles : œdème des lèvres, œdème de la bouche, enflure oropharyngée, œdème du pharynx et œdème de la langue)
Très rares	Réactions d'hypersensibilité (manifestations possibles : œdème du visage, érythème généralisé, prurit généralisé et serrement de la gorge)
Très rares	Dermatite de contact
Troubles psychiatriques	
Très rares	Humeur dépressive
Troubles du système nerveux	
Très rares	Étourdissements
Troubles oculaires	
Très rares	Irritation oculaire
Troubles cardiaques	
Très rares	Tachycardie
Très rares	Palpitations
Troubles vasculaires	
Très rares	Hypotension
Troubles digestifs	
Très rares	Nausées
Très rares	Vomissements
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	
Très rares	Réactions au site d'application (touchent parfois des structures proches, comme les oreilles et le visage, et incluent souvent : prurit, irritation, douleur, éruption cutanée, œdème, sécheresse cutanée et érythème; cependant, peuvent être plus graves, notamment : exfoliation, dermatite, cloques, saignements et ulcération)
Très rares	Alopécie
Très rares	Changements de couleur des cheveux
Très rares	Anomalies de la texture des cheveux

Classes de systèmes et d'organes	Effets indésirables – Termes privilégiés
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très rares	Douleur thoracique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et les vasodilatateurs (p. ex., l'hydralazine).

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 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 bétaméthasone augmente les concentrations tissulaires locales de minoxidil et en réduit l'absorption générale. Cependant, on ignore l'effet du dipropionate de bétaméthasone 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le mécanisme précis de l'action thérapeutique du minoxidil dans l'alopecie androgénétique n'est pas connu, mais plus d'un mécanisme permettraient à la solution topique de minoxidil 2% 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).

10.2 Pharmacodynamie

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 sont retardés d'une heure par rapport aux concentrations sériques maximales et persistent longtemps après l'élimination 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.

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 notable 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 de ces observations.

Études in vivo

On a effectué deux études afin d'évaluer le minoxidil administré en comprimés à des doses maximales de 5 mg 2 f.p.j. pendant un nombre maximal 28 jours chez des sujets normotendus. Les résultats ont permis de constater l'absence d'effets cliniquement notables sur la tension artérielle et le pouls. En outre, on n'a relevé aucune variation cliniquement notable de la fréquence cardiaque maximale lors de l'épreuve du 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 en 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 indésirables couramment observés lors du traitement de sujets hypertendus par des comprimés de minoxidil ne se produisent pas chez les sujets normotendus.

Aucun effet général cliniquement notable n'a été relevé dans une étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et d'une durée 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 produit aucun effet cardiovasculaire cliniquement notable. 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 l'état immunitaire de 11 sujets atteints de calvitie masculine ayant reçu des applications topiques de minoxidil pendant 30 mois à celui de 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, à la concanavaleine 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 sujets 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 sujets exposés à une solution de minoxidil 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du minoxidil administré topiquement sur le cuir chevelu intact est d'environ 1,4 % en moyenne (intervalle de 0,3 à 4,5 %). Lorsqu'il est appliqué après 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 que peu ou pas 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; et
- la diminution de la fonction barrière de la couche cornée.

Le tableau ci-dessous présente les concentrations sériques de minoxidil mesurées dans les études cliniques sur l'efficacité.

Tableau 3 : Concentrations sériques totales de minoxidil après l'application de 1 ml 2 f.p.j. de solution topique de minoxidil 2 %

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	1337	31,2	31,2
0,1 à 2,0	1082	692	510	340	140	2764	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	1761	1060	753	482	232	4288	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 complètement absorbé à partir du tube digestif (au moins 95 %).

Études in vivo

Ampleur de l'absorption

Une étude à triple permutation réalisée auprès de 14 volontaires de sexe masculin a permis de démontrer que l'ampleur de l'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 mg 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 solution topique de minoxidil 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 des surfaces 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 avait 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 % 2 f.p.j. sur le cuir chevelu pendant deux semaines indiquent que l'absorption augmente de manière pratiquement linéaire dans 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 que 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 2 f.p.j. 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 notable 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 8 f.p.j. L'absorption semblait légèrement supérieure sur le cuir chevelu que sur la poitrine lorsque le produit était appliqué 8 f.p.j. 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 notable 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.

Données chez l'animal

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 les nadirs des concentrations de minoxidil et les pathologies cardiaques patentées. Les nadirs des concentrations de minoxidil chez le rat étaient environ 40 à 500 fois plus élevés que ceux documentés chez l'humain.

Les résultats d'une étude de toxicité dermique à long terme 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 tirées d'une étude de cancérogénicité dermique sur deux ans, et des résultats obtenus chez l'humain avec la solution topique de minoxidil 2 % administré 2 f.p.j. 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 multipliée par un facteur de plusieurs centaines, comparativement à l'exposition générale associée aux doses cliniquement recommandées chez l'humain.

Tableau 4 : Comparaison de l'absorption du minoxidil associée à l'administration de diverses doses chez des souris et des rats et à l'administration de la solution topique de minoxidil 2 % 2 f.p.j. 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	1322	4233	288	900	2878	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 du médicament n'a pas été modifié par la traversée de la peau.

L'absorption de minoxidil marqué au ¹⁴C à la suite d'une application topique sur le cuir chevelu diffère 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 %.

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.

Études in vitro

On a étudié le métabolisme transdermique du ¹⁴C-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).

Élimination

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX doit être conservé à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

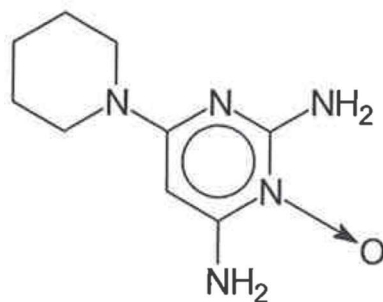
Substance pharmaceutique

Nom propre : minoxidil

Nom chimique : 2,4,-pyrimidinediamine,6-(1-piperidinyl)-,3-oxide
2,6-Diamino-4-piper-idinopyrimidine 1-oxide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{15}N_5O$; 209,25 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Soluble dans le propylène glycol et l'éthanol; soluble dans le méthanol; légèrement soluble dans l'eau; pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'hexane. Il a un point de fusion de 248°, un pKa de 4,60, un logP de 0,6 (coefficient de partition octanol/eau) et un pH dans une solution aqueuse de 7,0 (en raison de très faible solubilité dans l'eau).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Résultats des études

L'efficacité de la solution topique de minoxidil à 2 % (STM) 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 femmes. Voici un résumé des résultats de ces études :

Une étude dose-réponse contrôlée par placebo, d'une durée de 6 mois, a été effectuée 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 la STM 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 la STM à 1 % et le placebo pour cette variable. En outre, la STM à 2 % était significativement plus efficace que la STM à 1 % pour ce qui est de la repousse.

Les résultats d'études contrôlées par placebo d'une durée de 4 mois réalisées chez des hommes montrent que la variation moyenne du nombre de cheveux après 4 mois par rapport aux valeurs de - départ était significativement supérieure chez les sujets traités par la STM à 2 % que chez ceux ayant reçu un placebo. Entre le 4e et le 12e mois, les sujets traités par la STM à 2 % ont continué à noter des hausses significatives du nombre de cheveux.

Une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire a été menée auprès de 285 patients atteints d'hypertension légère à modérée afin de confirmer 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, 2 f.p.j. pendant 4 jours consécutifs. L'effet pharmacologique général du minoxidil absorbé a été évalué principalement sur le plan d'une réduction de la tension diastolique moyenne (en position assise) et d'une 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 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 (31 %) des sujets du groupe témoin et 33 % des utilisateurs de solution topique de minoxidil à 2 % ont observé une repousse minimale à 4 mois.

L'augmentation moyenne du nombre de cheveux « non-duvet » attribuable au minoxidil 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 entre les deux groupes de traitement quant à la pousse des poils terminaux.

Après 8 mois de plus de traitement, on dénombreait 112 poils « non-duvet » additionnels chez les sujets du groupe 2 %. Les chercheurs ont observé une repousse modérée à dense des poils terminaux 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.

On ne peut 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 longtemps et/ou qui présentent d'importantes zones dégarnies, voire une alopecie totale d'une zone.

Irritation cutanée/hypersensibilité : La solution topique de minoxidil 2 % n'a pas provoqué de phototoxicité, de sensibilisation de la peau ni de réactions photoallergiques dans quatre études effectuées afin de déterminer le potentiel allergène, de sensibilisation cutanée et de phototoxicité ainsi que l'effet d'un érythème provoqué par les rayons UVB.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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	2457
	Intrapéritonéale	1001
	Intraveineuse	51
Rat	Orale	1321
	Intrapéritonéale	759
	Intraveineuse	49
Rat	Cutanée	≥ 2007

Signes de toxicité

Dépression du système nerveux central et congestion pulmonaire aiguë.

Le traitement concomitant par la prednisone et la globuline anti-thymocytes, 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 1998 mg/kg), la DL₅₀ n'a pas été déterminée.

Toxicité de doses répétées

Études sur la voie orale

Études sur 3 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 épocardiques 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 plus élevée. Chez le chien bâtard, on a constaté la présence d'hémorragies subépocardiques 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 droites 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 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 dans 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 ¹⁴C-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.

Autres études sur l'application topique

Rat

Une toxicité notable a été constatée seulement dans le cadre des études sur l'administration topique menées chez le rat. Lorsque la solution topique de minoxidil à 2 % a été administrée topiquement à des rats, environ 32 % de la dose était absorbée. Ainsi, 1 ml de solution topique de minoxidil à 1 % appliqué 2 f.p.j. (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 à 5 % appliqué 2 f.p.j. (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 périanales chez quelques rats du groupe 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 1 % (10 mg/jour), et augmentation du poids du foie chez les mâles dans les groupes 3 % (30 mg/jour) et 6 % (60 mg/jour). On n'a par contre constaté aucune lésion de la peau ou des organes internes liée au médicament.

Dans une étude portant sur la toxicité dermique d'une durée d'un an dans laquelle des rats mâles et femelles ont reçu 2 f.p.j. 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 telles qu'une hypertrophie cardiaque et hépatocellulaire, une dégénérescence myocardique et une

augmentation de la néphrite. La plupart des effets étaient manifestes dans le groupe 3 % (60 mg/kg/jour) et dans le groupe 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 à 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 solution topique de minoxidil à 2 % à la suite de son application topique chez le lapin.

Dans l'étude de toxicité dermique de 21 jours chez le lapin, on n'a observé aucun des signes cliniques associés au médicament. Le poids relatif ou absolu du cœur était notablement 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 2 f.p.j. 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 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 gel de minoxidil 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 avaient repris leur aspect normal.

Une dose unique de 100 mg de gel de minoxidil 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 1 à 96 heures après l'administration, tous les yeux ont présenté une rougeur et une tuméfaction conjonctivales légères ou modérées ainsi qu'un écoulement léger ou abondant.

On a en outre noté, de 1 à 24 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 gel de minoxidil employées dans les 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 de gel est plus faible que celle de la solution topique. Comme l'alcool est un irritant oculaire connu, on peut en conclure que la solution topique de minoxidil à 2 % 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 dans une étude menée chez le cobaye.

Cancérogénicité :

On a réalisé des études de cancérogénicité d'une durée 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 sur l'administration dermique, on a constaté une hausse de l'incidence 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 à travers 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 dans 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 qui avaient reçu la dose élevée (63 mg/kg/jour) et n'avaient pas survécu jusqu'au terme de l'étude, comparativement aux témoins. Toutefois, cet effet n'a pas été observé dans des études de deux ans sur l'administration topique et des études sur l'administration générale de doses plus élevées. Dans l'étude de deux ans sur l'administration dermique chez la souris, on a noté une hausse de l'incidence 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 notables de l'incidence 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 l'incidence 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 l'incidence des néoplasies constatées dans les études de cancérogénicité effectuées avec 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 l'incidence 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 effectuées 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 d'une durée de 12 mois.

Les signes positifs de cancérogénicité observés dans les études effectuées chez des rongeurs avec le minoxidil administré par voie topique n'ont pas été observés dans les études menées sur l'administration orale. Une étude comparative de biodisponibilité dans laquelle on a utilisé les mêmes méthodes et voies d'administration que dans les études sur l'administration topique et orale (médicament administré dans la nourriture) a indiqué que l'exposition générale au minoxidil est plus importante (multiplication par 45 de la C_{max} et multiplication par 3 de la C_{moy}) lors de l'administration topique que de l'administration orale chez les rongeurs. En outre, une étude ayant comparé l'absorption, l'excrétion et le métabolisme 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.

Génotoxicité :

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, l'essai du micronoyau sur moelle osseuse de rat et l'essai 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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 l'incidence des résorptions fœtales n'a été notée chez les mères traitées. Le nombre moyen de petits vivants par portée était notablement diminué dans les deux groupes de traitement, mais les petits des mères traitées étaient notablement 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 2000 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 pour la toxicité maternelle était de 40 mg/kg/jour, tandis que la dose sans effet nocif observé pour la toxicité sur le développement était de 80 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière :

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 la pulsation carotidienne, 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 pour lesquels 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 jouerait un rôle important dans l'apparition des lésions cardiovasculaires.

La dose et la concentration sérique 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 2 f.p.j. 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 la différence entre l'exposition chez l'humain et chez le chien est d'un facteur d'au moins 8 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 dans l'organisme entier 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. MINOX, Solution topique de minoxidil, à 20 mg/ml (2 % p/v), numéro de contrôle de la présentation 263345, Monographie de produit, Laboratoire Riva Inc., le 4 août 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

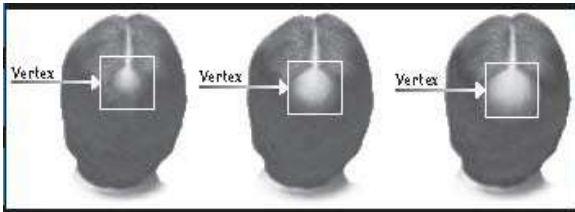
FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX

Solution topique de minoxidil, USP
20 mg/ml (2 % p/v)

Lisez ce qui suit attentivement avant d'utiliser **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX**.

Pourquoi **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX** est-il utilisé?

- **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX** est utilisé pour le traitement de la calvitie masculine (alopécie androgénétique) sur le dessus de la tête (vertex) chez les hommes de 18 à 65 ans. Il prévient la perte de cheveux additionnelle et favorise la repousse des cheveux.

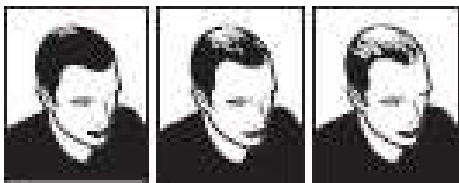


- **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX** est inefficace contre la calvitie frontale. Il n'inverse pas l'alopécie androgénétique de façon permanente; la plupart des nouveaux cheveux disparaîtront de trois à quatre mois après l'arrêt de l'emploi du produit.

Comment **FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX** agit-il?

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX contient du minoxidil, qui 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.

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est 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 alopecie androgénétique se reconnaît par :

- des zones dégarnies (voir les 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX pendant au moins 4 mois, et possiblement jusqu'à 1 an, avant d'observer des résultats.

L'importance de la repousse variera d'une personne à l'autre, et FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX pourrait être inefficace 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 alopecie 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).

Quels sont les ingrédients dans FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX?

Ingrédient médicinal : minoxidil

Ingrédients non médicinaux : alcool, eau purifiée, propylène glycol.

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution à 20 mg/ml (2 % p/v) dans une bouteille avec un ou plusieurs applicateurs dosés jetables : un pulvérisateur, un applicateur à friction et un pulvérisateur à embout allongé.

N'utilisez pas FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX si :

- vous êtes une femme, êtes enceinte ou allaitez;
- vous êtes allergique au minoxidil ou à l'un des ingrédients de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX;
- vous souffrez d'hypertension, traitée ou non;
- 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 certains médicaments (chimiothérapie pour le cancer), à une maladie, à des problèmes nutritionnels ou à une mauvaise hygiène;
- vous êtes atteint de syphilis secondaire.

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX ne doit pas être utilisé chez les hommes âgés de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du

médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- hypertension, hypotension, maladie cardiaque ou battements de cœur irréguliers (arythmie);
- utilisation d'un autre produit pour des problèmes de cuir chevelu.

Autres mises en garde à connaître :

- Appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX uniquement sur le cuir chevelu.
- Éviter d'inhaler l'aérosol.
- Éviter tout contact avec les yeux, étant donné que FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX contient de l'alcool, qui pourrait causer des brûlures ou une irritation des yeux ou des zones de peau sensible. Si un tel contact se produit, rincer avec une grande quantité d'eau froide du robinet. Cesser l'emploi du produit et consulter votre médecin si l'irritation persiste.
- Il peut arriver, bien que rarement, que FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX cause une hypotension artérielle et une rétention de sel et d'eau entraînant des douleurs à la poitrine (angine), une accélération des battements de cœur (tachycardie) et une enflure des mains et des pieds.
- Le produit peut changer la couleur et la texture des cheveux.
- Ne pas utiliser FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX 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 2 et 6 semaines après l'amorce du traitement. Si la perte de cheveux persiste pendant plus de deux semaines, cesser l'emploi de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et consulter votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX :

- Anthraline – Traitement du psoriasis
- Trétinoïne – Traitement de l'acné ou d'autres maladies de peau
- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX (minoxidil) peut aussi augmenter l'effet de l'hydralazine (antihypertenseur).

Comment appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX :

Application :

- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX est réservé 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX. Toutefois, si vous vous lavez les cheveux avant d'appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, utilisez 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur un cuir chevelu irrité ou rasé, ou ayant subi un coup de soleil ou des lésions.

- Pour obtenir les meilleurs résultats possibles avec FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, vous devez le 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 trois différents applicateurs. Chaque applicateur contient une dose du médicament.
- Porter un chapeau si l'on s'expose au soleil après l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX. Ne pas appliquer d'écran solaire ou d'agent de 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX. Vous pouvez utiliser des fixatifs, des mousses, des revitalisants, des gels, etc. Toutefois, il convient de commencer par appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et d'attendre que la solution ait séché avant d'appliquer des produits coiffants.
- On ignore si les produits de coloration, les permanentes ou les défrisants modifient l'effet de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX. Toutefois, pour éviter une irritation possible du cuir chevelu, se laver les cheveux et le cuir chevelu à fond pour éliminer complètement FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX avant d'utiliser ces produits.

COMMENT SE SERVIR DES APPLICATEURS

CHOIX D'APPLICATEUR

- La coupe de cheveux et l'étendue de l'alopecie peuvent varier d'une personne à l'autre. Nous avons prévu trois types d'applicateurs conçus spécialement pour les hommes. Vous pouvez choisir celui qui vous convient le mieux.
 - A. Pulvérisateur
 - B. Applicateur à friction
 - C. Applicateur à embout allongé

MODE D'EMPLOI DES APPLICATEURS

A. Pulvérisateur

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur des surfaces étendues du cuir chevelu.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.
- 2) Insérer le pulvérisateur dans le flacon et visser fermement.
- 3) Diriger la pompe vers le centre de la surface à traiter, l'actionnez une fois et étendre FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération pour un total de 4 fois pour appliquer une dose de 1 ml. **Éviter d'inhaler l'aérosol.**
- 4) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer la pompe, la conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants sur le flacon et visser fermement dans le sens horaire.

B. Applicateur à friction

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur de petites surfaces du cuir chevelu.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.
- 2) Insérer l'applicateur à friction dans le flacon et visser fermement. Retirer le capuchon qui recouvre le flacon et le garder.
- 3) Tenir le flacon à la verticale et le presser une fois jusqu'à ce que la chambre supérieure soit remplie jusqu'à la moitié. La chambre contient alors une dose entière (1 ml).
- 4) Renverser le flacon vers le bas et frotter l'applicateur sur le cuir chevelu pour appliquer FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur toute la zone à traiter jusqu'à ce que la chambre soit complètement vide. Replacer le capuchon qui recouvre le flacon sur l'applicateur lorsque ce dernier n'est pas utilisé.
- 5) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer l'applicateur, le conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants et visser fermement dans le sens horaire.

C. Pulvérisateur à embout allongé

Mieux adapté à l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur de petites surfaces du cuir chevelu ou sous les cheveux.

- 1) Retirer le bouchon sécurité-enfants en exerçant une pression de la paume et en le dévissant dans le sens anti-horaire. Garder ce bouchon sécurité-enfants.
- 2) Insérer la pompe dans le flacon et visser fermement.
- 3) Retirer l'embout court de l'extrémité de la pompe.
- 4) Fixer l'embout allongé sur la tige du pulvérisateur en y exerçant une pression ferme.
- 5) Retirer le petit capuchon de l'extrémité de l'embout allongé et le garder.
- 6) Diriger l'applicateur vers le centre de la zone du cuir chevelu à traiter, actionner la pompe une fois et étendre FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération pour un total de 4 fois afin d'appliquer une dose de 1 ml. **Éviter d'inhaler l'aérosol.**
- 7) Pour conserver la fonction à l'épreuve des enfants, retirer l'applicateur à embout allongé, le conserver pour la prochaine application, replacer le bouchon sécurité-enfants et visser fermement dans le sens horaire.

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 partant du 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 secondaires.
- Si vous ne constatez aucun résultat au bout de 1 an, cesser l'application de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX et consulter votre médecin.
- Un flacon de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX devrait durer de 25 à 30 jours, si le produit est appliqué deux fois par jour selon le mode d'emploi.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez appliqué trop de solution

FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- En cas d'oubli d'une dose, faire une application sans tarder, pourvu qu'elle soit suffisamment espacée de la suivante. Sinon, procéder à l'application suivante sans doubler la dose pour compenser.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 – en présence de ces symptômes, éviter de conduire et de prendre les commandes de machines
- Prise de poids soudaine et inexpliquée
- Enflure des mains ou des pieds
- Mal de tête
- Douleur musculaire
- Humeur dépressive

Autres effets secondaires :

- Poils superflus sur d'autres parties du corps. Ce phénomène peut être causé par l'application fréquente de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX sur des zones autres que le cuir chevelu.
- Des réactions liées à l'irritation du cuir chevelu, telles que rougeur, démangeaison, sécheresse et desquamation des zones traitées, ont été signalées. Ces réactions 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 FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX.
- FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX doit être appliqué uniquement sur le cuir chevelu. Le risque d'effets secondaires peut augmenter si on l'applique sur d'autres parties du corps.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et de la gorge			✓
Rougeur de la peau, éruption, irritation sévère, serrement de la gorge			✓
Douleurs à la poitrine			✓
Battements de cœur rapides ou irréguliers			✓
Hypertension ou hypotension			✓
Essoufflement ou difficultés respiratoires			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver le produit entre 15 et 30 °C.
- Le produit dans ce contenant est inflammable; il faut donc éviter d'exposer le contenant ou son contenu à une flamme nue.
- Ne pas utiliser après la date de péremption.
- Demander à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir davantage au sujet de FORMULE POUR LA REPOUSSE DES CHEVEUX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.vitahealth.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-637-7557.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Vita Health Products Inc.
150 Beghin Avenue
Winnipeg, Manitoba
R2J 3W2

Dernière révision : le 20 décembre 2022