

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrM-MIDODRINE

Comprimés de chlorhydrate de midodrine

2,5 mg et 5 mg

Norme du fabricant

Vasopresseur

Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date de préparation :
19 avril 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 284234

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ETADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ÉTUDES CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	15
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

PrM-MIDODRINE
Comprimés de chlorhydrate de midodrine
2,5 mg et 5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Comprimé / 2,5 mg, 5mg	Aucun <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

L'initiation du traitement et l'augmentation de la posologie de midodrine doivent être effectués sous une surveillance médicale étroite dans un milieu clinique contrôlé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- hypertension,
- maladie vasculaire oblitérante ou spasmodique,
- maladie cardiaque organique grave,
- maladie rénale aiguë,
- insuffisance rénale,
- rétention urinaire,
- hypertrophie de la glande prostatique avec formation d'urine résiduelle,
- phéochromocytome,
- thyrotoxicose ou l'hyperthyroïdie,
- glaucome à angle fermé ou,
- hypersensibilité connue à l'un des composants du produit (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hypertension en position couchée : La réaction indésirable la plus grave associée à la midodrine est une augmentation marquée de la tension artérielle en position couchée (hypertension en position couchée), qui, si elle est maintenue, peut causer un accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale ou de troubles similaires qui, individuellement ou collectivement, peut être fatal. Les symptômes de l'hypertension en position couchée sont plus fréquemment détectés au début du traitement par midodrine et au cours de la période d'ajustement. Il est essentiel de surveiller la pression artérielle en position couchée et assise chez les patients maintenus sur la midodrine.

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

L'hypertension systolique d'environ 200 mm Hg a été observée globalement chez environ 11,6% des patients traités avec 10 mg de chlorhydrate de midodrine, dans 4 études cliniques contrôlées. L'élévation systolique de ce degré était plus susceptible d'être observée chez les patients ayant une pression artérielle relativement élevée avant le traitement (moyenne de 170 mm Hg). Il n'y a aucune expérience chez les patients ayant une pression systolique initiale au dessus de 180 mm Hg, car ces patients ont été exclus des études cliniques. L'utilisation de M-MIDODRINE chez ces

patients n'est pas recommandée. L'utilisation de chlorhydrate de midodrine augmente également la pression artérielle en position assise et il est donc essentiel de surveiller la pression artérielle en position couchée et assise chez les patients sous M-MIDODRINE (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Afin de minimiser l'incidence de l'hypertension en position couchée, il faut suivre strictement les instructions relatives au début de traitement par la midodrine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients devraient être avertis de signaler immédiatement les symptômes de l'hypertension en position couchée. Les symptômes peuvent comprendre une prise de conscience cardiaque, un martèlement des oreilles, un mal de tête, une vision floue, etc. Si cela se produit, le patient doit interrompre le médicament et consulter le médecin traitant.

Bradycardie : La bradycardie peut se produire après l'administration des comprimés de M-MIDODRINE, principalement en raison d'un réflexe vagal. La prudence doit être exercée lorsque le M-MIDODRINE est utilisé en même temps que des glycosides cardiaques (comme le Digitalis), des agents psychopharmacologiques, des bêta-bloquants ou d'autres agents qui réduisent directement ou indirectement la fréquence cardiaque. Les patients qui subissent une bradycardie devraient être informés de signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant une bradycardie (ralentissement du pouls, étourdissements accrus, syncope, palpitations) et de ne plus prendre de médicament jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

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

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

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale : Midodrine n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Comme la desglymidodrine est éliminée par les reins, et que les concentrations sanguines sont plus élevées chez ces patients, la midodrine devrait être administrée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, avec une dose de

départ non supérieure à 2,5 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et la tension artérielle du patient doit être surveillée de près. La fonction rénale doit être évaluée avant l'administration initiale du midodrine et le cas échéant pendant le traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique : Midodrine n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Midodrine doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de déficience hépatique, car le foie a un rôle dans le métabolisme de la midodrine. Par conséquent, il est recommandé d'évaluer les paramètres hépatiques avant d'initier le traitement par midodrine et périodiquement par la suite.

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

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

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

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

Femmes qui allaitent: On ne sait pas si la midodrine est excrétée dans le lait maternel, par conséquent, la midodrine ne devrait pas être administrée chez les femmes qui allaitent.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Le chlorhydrate de midodrine a été évalué pour l'innocuité dans les études cliniques de phase III chez 938 patients souffrant d'une hypotension orthostatique symptomatique due à une défaillance autonome (Bradbury-Eggleston, 26,7%; Syndrome de Shy-Drager, 17,8%; Maladie de Parkinson, 11%; diabète sucré, 21,2%; autres troubles, 23,3%). Il y avait 245 patients qui ont reçu du chlorhydrate de midodrine dans des études à double insu et contrôlées par placebo.

Dans les études contrôlées par placebo, les effets indésirables indépendamment de la causalité ont été signalés chez 40,4% des patients recevant de la midodrine 10 mg trois fois par jour comparativement à 18,6% des sujets recevant le placebo.

Dans les études contrôlées par placebo, le taux d'abandon des patients recevant de la midodrine de 10 mg trois fois par jour en raison d'effets indésirables, indépendamment de la causalité, était de 15,8% comparativement à 0% des sujets recevant le placebo. L'interruption due à la perturbation urinaire, les réactions pilomotor et l'hypertension en position couchée étaient les raisons de l'abandon prématuré qui étaient plus fréquentes sur le midodrine.

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

Les effets indésirables les plus fréquents (>2%) dans les études contrôlées par placebo étaient l'hypertension en position couchée et assise; paresthésie et le prurit, principalement du cuir chevelu; la chair de poule; frissons; envie urinaire; rétention urinaire et fréquence urinaire.

L'incidence de ces événements dans une étude contrôlée par placebo de 3 semaines est indiquée dans le tableau suivant.

	PLACEBO	MIDODRINE
Effets Indésirables	% des patients	% des patients
Paresthésie ¹	4,5	18,3
L'horripilation	0	13,4
Dsyurie ²	0	13,4
Prurit ³	2,3	12,2
Hypertension en position couchée ⁴	0	7,3
Frissons	0	4,9
Douleur ⁵	0	4,9
Éruption cutanée	1,1	2,4

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

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

³ Comprend le prurit chevelu (11%).

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

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

Chez les 938 patients traités dans des études contrôlées et non contrôlées, les effets indésirables suivants, indépendamment de leur causalité, se sont produits à une fréquence supérieure à 0,5% ou se sont produits à un taux inférieur, mais ont été potentiellement importants : asthénie, frissons, étourdissements, dyspepsie, dyspnée, problèmes capillaires, maux de tête, hypertension, nausée, nervosité, douleur, paresthésie, paresthésie du cuir chevelu, horripilation, vasodilatation, prurit, prurit du cuir chevelu, éruption cutanée, hypertension en position couchée, rétention urinaire, urgence urinaire.

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

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

Événements post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration de midodrine :

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

Troubles psychiatriques : Peu fréquent : troubles du sommeil, insomnie

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

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

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Glucosides : Lorsqu'ils sont administrés en même temps que la midodrine, les glycosides peuvent augmenter ou précipiter la bradycardie, le bloc A.V. ou l'arythmie.

Agents sympathomimétiques et autres vasopresseurs : L'administration de médicaments qui stimulent les récepteurs alpha-adrénergiques (par exemple, la phényléphrine, la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phénylpropanolamine ou la dihydroergotamine, antidépresseurs sympathomimétiques/vasopresseurs, hormones thyroïdiennes ou inhibiteurs de la MAO) peut

améliorer ou potentialiser les effets vasopresseurs de la midodrine. Par conséquent, midodrine ne doit pas être utilisée en concomitance avec les agents sympathomimétiques vasoconstricteur et le patient doit être averti de ne pas utiliser les préparations en vente libre contenant ces médicaments.

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

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

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement avec le M-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) devrait être commencé sous une surveillance médicale étroite dans un milieu clinique contrôlé comme à l'hôpital, en clinique ou au bureau médical. La tension artérielle (en position couchée et assise) devrait être prise toutes les heures au cours des 3 heures suivant la première dose et aussi la deuxième dose d'un régime posologique de trois fois par jour. Cette procédure doit également être suivie lorsque la dose est augmentée.

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

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

de 180/100 mmHg.

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

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

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

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

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

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

SURDOSAGE

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

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

En dehors des soins vitaux de base, le traitement général recommandé, sur la base de la pharmacologie du médicament, comprend les vomissements provoqués et l'administration de médicaments alpha-sympatholytiques (p.ex. phentolamine, nitroprussiate, nitroglycérine). La bradycardie et les anomalies de conduction bradycardique peuvent être neutralisées par l'atropine.

Desglymidodrine est dialysable.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Desglymidodrine est un stimulant des récepteurs α_1 -adrénergiques avec peu d'effet sur les β -adrénergiques cardiaques. Les actions de desglymidodrine sur les systèmes cardiovasculaire et d'autres organes sont essentiellement identiques à celles des autres stimulants des récepteurs α_1 -adrénergiques, comme la phényléphrine ou la méthoxamine.

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

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

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

Aucune étude métabolique approfondie n'a été menée, mais il semble que deglycination de midodrine à desglymidodrine ait lieu dans de nombreux tissus, et les deux composés sont métabolisés en partie par le foie. Ni midodrine ni desglymidodrine est un substrat pour la monoamine oxydase.

Les deux midodrine et desglymidodrine sont rapidement éliminés du corps, principalement par les reins. La clairance rénale de desglymidodrine est d'environ 385 mL/min, la plupart, environ 80%, par la sécrétion active. Le mécanisme réel de la sécrétion active n'a pas été étudié, mais il est possible qu'il se produise par la voie de la sécrétion de base responsable de la sécrétion de plusieurs autres médicaments qui sont des bases (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Environ 91% de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 24 heures. Entre 40 et 60 % du matériel retrouvé dans l'urine est présent comme desglymidodrine et approximativement 2% à 5%, comme midodrine non métabolisé. Les produits de dégradation non identifiés ne dépassent pas 3,9% du matériel urinaire. Midodrine diffuse mal à travers la barrière hémato-encéphalique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de M-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) sont disponibles dans les teneurs suivantes pour une administration orale.

Comprimés de M-MIDODRINE 2,5 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, rond, sécable, marqué avec "H" au-dessus de la ligne de sécabilité et "P" sous la ligne de sécabilité d'un côté et "504" de l'autre côté". Disponible en flacons de 100 comprimés.

Comprimés de M-MIDODRINE 5 mg : Chaque comprimé de couleur orange pâle, rond, marqué avec "H" au-dessus la ligne de sécabilité et "P" sous la ligne de sécabilité d'un côté et "505" de l'autre côté". Disponible en flacons de 100 comprimés.

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

Les comprimés de M-MIDODRINE 5 mg contiennent également le colorant Laque d'aluminium FD&C Jaune #6 / Jaune orangé FCF.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de midodrine
Nom chimique : (+)-2-Amino-N-(β -hydroxy-2,5-dimethoxyphenethyl) monochlorhydrate d'acétamide

OU

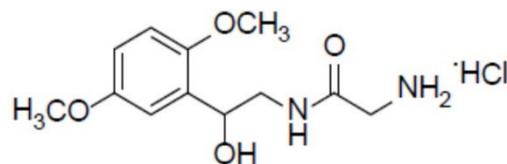
Formule moléculaire et masse moléculaire :

Acétamide, 2-amino-N-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-, monochlorhydrate, (\pm)-

Base : C₁₂H₁₈N₂O₄, 254,29 g/mol

Formule développée :

Sel : C₁₂H₁₉ClN₂O₄, 290,74 g/mol



Propriétés physico-chimiques :

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

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

pKa : 7,8
pH : Entre 4,0 et 5,0.
Plage de fusion : 192,8 – 193,7°C
Coefficient de partage : -0,5

ÉTUDES CLINIQUES

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

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

Dans une étude de 3 semaines portant sur 170 patients, la plupart d'entre eux n'avaient jamais été traités avec le midodrine, les patients traités à la midodrine (10 mg trois fois par jour, avec la dernière dose au plus tard à 18 h) avaient une pression systolique en position debout de 1 minute (environ 20 mm Hg), une heure après le dosage (les pressions sanguines n'ont pas été mesurées à d'autres moments) pendant 3 semaines. Après la semaine 1, les patients traités par midodrine présentaient de légères améliorations dans les scores de vertiges/étourdissements/instabilité et les évaluations globales, mais ces effets étaient difficiles à interpréter par un taux élevé d'abandon précoce (environ 25% contre 5% pour le placebo). La pression artérielle en position couchée et assise a augmentée de 16/8 et de 20/10 mm Hg, respectivement, en moyenne.

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

Dans une étude d'un jour sur 70 patients, après l'administration de midodrine mode ouvert, les patients ayant répondu à la midodrine ont reçu midodrine 10 mg ou un placebo à 0, 3 et 6 heures. Les pressions artérielles systoliques en position debout pendant une minute ont été augmentées 1 heure après chaque dose d'environ 15 mm Hg et 3 heures après chaque dose d'environ 12 mm Hg; les pressions en position debout pendant 3 minutes ont également augmenté à 1 mais pas à 3 heures après la dose. Des augmentations de durée de temps debout observées par intermittence 1 heure après le dosage, mais pas à 3 heures.

Biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence comparative, randomisée, à dose orale unique, bidirectionnelle, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences et croisée, M-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) à 5 mg (Mantra Pharma Inc.) à un produit de référence, des comprimés de MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) de 5 mg (AA Pharma Inc.) ont été effectués chez 32 hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Le taux et l'étendue de l'absorption de midodrine ont été mesurés et les résultats des 29 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Midodrine (1 x 5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence [†]	% Rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
AUC _T (ng*hr/mL)	20,54 20,86 (17,32)	20,48 20,74 (15,92)	100,27	97,13 - 103,52
AUC _{Inf} (ng*hr/mL)	20,84 21,16 (17,11)	20,78 21,03 (15,76)	100,30	97,18 - 103,53
C _{max} (ng/mL)	23,37 24,928 (33,810)	24,92 25,98 (28,19)	93,78	85,54 - 102,82
T _{max} [§] (h)	0,47 (0,23 - 0,93)	0,47 (0,23 - 1,05)		
T _½ [€] (h)	0,50 (13,59)	0,50 (12,12)		

* M-MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine) comprimés de 5 mg (Mantra Pharma Inc.).

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

[§] Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement.

[€] Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

Ni la midodrine ni la desglymidodrine n'affectent sur le bronchospasme déclenché par l'acétylcholine chez les cobayes. Ni midodrine ni desglymidodrine n'ont eu d'activité significative du SNC chez la souris.

TOXICOLOGIE

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

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

La toxicité motif est identique chez les 3 espèces animales et est caractérisée par exophthalmus, horripilation, de la dyspnée, de la salivation et des spasmes tonocloniques.

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

Toxicité chronique : Des études de toxicité de six mois ont été effectuées chez des rats et des chiens. Dans une expérience, des rats Sprague-Dawley (10 mâles et 10 femelles par dose) ont reçu par voie orale 1, 5 et 20 mg/kg de midodrine. Dans une deuxième expérience, des rats (10 mâles et 10 femelles par dose) ont reçu par voie orale 0,3 mg/kg de midodrine. Il y avait une légère infiltration grasseuse dans le foie chez les rats mâles dosés à 5 mg/kg. Les changements dans les activités des enzymes hépatiques et plasmatiques n'ont pas suivi les tendances qui pourraient être apparentées clairement à la midodrine. Les études de toxicité chronique pendant 6 mois chez les chiens (2 mâles et 2 femelles par dose) à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour

ont montré une dégénérescence sporadique des fibres du myocarde avec des rangées de fibrocytes dans le myocarde. Les tests de fonction hépatique sont restés dans des limites normales. Horripilation et mydriase, d'abord en évidence et dépendant de la dose, ont graduellement disparu au cours de plusieurs semaines de traitement continu. Les vomissements ont eu lieu pendant la première et la deuxième semaine, sur une période de 1-5 jours. Dans une autre étude sur la toxicité chronique, les chiens (3 mâles et 3 femelles par dose) ont été traités par voie orale avec midodrine en doses allant jusqu'à 27 mg/kg/jour pendant 6 mois. La dose de 9 mg/kg/jour a d'abord produit des horripilations, des mydriases et des vomissements, dont chacun s'est dissipé avec le temps. À 27 mg/kg/jour, la sédation légère et modérée était évidente et était associée à une diminution de l'apport alimentaire et du gain de poids. Il y a eu une diminution significative du poids du cœur et de la rate, et une augmentation significative du poids des poumons, du foie et du rein.

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

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

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

RÉFÉRENCES

- 1) Bradbury S and Eggleston C Postural Hypotension: Un rapport de trois cas. American Heart Journal 1925; 1:73-86.
- 2) Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M et Fouad-Tarazi FM: Hypotension orthostatique neurogénique: Un double-aveugle, contrôlée contre placebo avec midodrine. Am J Med 1993;95(1):38-48.
- 3) Kolassa N, Schutzenberger WG, Wiener H et Krivanek P: Au niveau du Plasma de la prodrogue midodrine et de son métabolite actif, en comparaison avec l'alpha-mimétiques d'action chez les chiens. Arch Int Pharmacodyn Ther 1979; 238(1): 96-104.
- 4) Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN et McElligott MA: L'efficacité de la midodrine vs placebo dans neurogène de l'hypotension orthostatique. Une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique de l'étude. JAMA 1997;277(13):1046- 1051.
- 5) Pittner H, Stormann H et Enzenhofer R: Les actions pharmacodynamiques de midodrine, un nouvel agent stimulant alpha-adrénergique, et son principal métabolite, ST 1059. Arzneimittel - Forsch Drug Res 1976; 26(12):2145-2154.
- 6) Pittner H et Turneim K: Les effets circulatoires pulmonaires et systémiques du midodrine, un nouveau sympathomimétiques et son métabolite, ST 1059 Arch Int Pharmacodyn Ther 1974; 207(1): 180- 192.
- 7) Polinsky RJ, Kopin IL, Ebert EH, et al: Distinction pharmacologique de différents syndromes d'hypotension orthostatique. Neurology 1981; 31:1-7.
- 8) Schirger A, Sheps SG, Thomas JE et Fealey RD: Midodrine. Un nouvel agent dans la gestion de l'hypotension orthostatique idiopathique et de shy-drager syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1981; 56:429-433.
- 9) Shy GM et Drager GA: Syndrome neurologique associé à l'hypotension orthostatique. Arch Neurology 1960; 2:511-527.
- 10) Thulesius O: Classification pathophysiologiques & diagnostic de l'hypotension orthostatique. Cardiology 1976; 61(Suppl. 1):180-190.
- 11) Thulesius O, Gjores JE et Berlin E: Effet vasoconstricteur de midodrine, St 1059, noradrénaline, étiléfrine et dihydroergotamine sur des veines humaines isolées. Eur J Clin Pharmacol 1979; 16:423-424.
- 12) Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN et Low PA: Une double-aveugle, dose-étude de réponse de midodrine dans l'hypotension orthostatique neurogénique. Neurology 1998;51(1): 120-124.
- 13) Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, Sheps SG, Schirger A et Fealey RD:

Pharmacodynamique de midodrine et agent antihypotensive. Clin Pharmacol Ther 1986; 39(5):586-591.

- 14) Monographie de produit - AMATINE® (chlorhydrate de midodrine) comprimés. Shire Canada Inc. Date de révision: 2003-02-11.
- 15) Monographie de produit - MIDODRINE (chlorhydrate de midodrine comprimés 2,5 mg et 5 mg), Numéro de contrôle 138681; AA Pharma Inc. Date de préparation: 26 Mai 2010.
- 16) Monographie du Produit - MIDODRINE (Comprimés de Chlorhydrate de Midodrine 2,5 mg et 5 mg), N° de contrôle 219481; APOTEX Inc. Date de préparation : 16 octobre 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

M-MIDODRINE
Comprimés de Chlorhydrate de Midodrine
2,5 mg et 5 mg
Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de M-MIDODRINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de M-MIDODRINE. Pour toute question concernant le médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

M-MIDODRINE est utilisée chez certains patients qui ont une baisse de tension artérielle lorsqu'ils passent d'une position assise ou couchée à une position debout.

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

Les effets de ce médicament :

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

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

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

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

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

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de midodrine

Les ingrédients non médicinaux sont :

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

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

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

L'utilisation de M-MIDODRINE peut provoquer une augmentation marquée de la pression artérielle en position couchée. Si vous présentez des symptômes tels que des palpitations, des bourdonnements d'oreilles, des maux de tête, une vision trouble, etc. arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

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

- Prenez l'un des médicaments indiqués dans la rubrique intitulée « Interactions avec ce médicament »;
- Avez des difficultés à uriner;
- Avez le cœur qui bat très vite;
- Êtes diabétique ou avez des antécédents de problèmes visuels, tels que le glaucome;
- Avez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- Êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- Allaitez;
- Avez moins de 18 ans.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments qui peuvent interagir avec M-MIDODRINE comprennent :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

Surdose :

En cas de suspicion de surdosage, il convient de consulter d'urgence un médecin.

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

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

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Pression artérielle élevée en position assise (palpitations, bourdonnements d'oreilles, maux de tête, vision trouble)			✓
Fréquent	Problèmes urinaires (besoin urgent et douloureux d'uriner ; difficulté à démarrer le flux d'urine ; jet urinaire qui est très faible et intermittent ;		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
difficulté à vider complètement votre vessie ; besoin fréquent d'uriner)			
Peu fréquent (Occlusion de la veine centrale de la rétine) (vision trouble ; vision ondulée ; petites taches sombres ; perte soudaine et complète de la vision)		✓	
Peu fréquent Ralentissement du rythme cardiaque (augmentation), étourdissement / évanouissement, perte de la conscience			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C).

Conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets indésirables

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

- En visitant la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des informations sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appelez gratuitement le 1-866-234-2345.

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

PLUS D'INFORMATIONS

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

- Parlez avec votre professionnel de soins de santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de soins de santé et qui comprend cette notice de renseignements destinés aux patients, en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca, ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date de préparation : 19 avril 2024