

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-CLONIDINE

Comprimés de chlorhydrate de clonidine USP

0,1 mg et 0,2 mg

Antihypertenseur

Mint Pharmaceuticals Inc.
1093 Meyerside Drive, Unité #1
Mississauga, Ontario
L5T 1J6

Date de révision :
le 8 mars 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 184607

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR.....	28

PrMINT-CLONIDINE
Comprimés de chlorhydrate de clonidine, USP
0,1 mg et 0,2 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 0,1 mg, 0,2 mg	Phosphate de calcium dibasique, dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs déshydraté, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, et cellulose microcristalline. Le comprimé à 0,1 mg contient également de la poudre rouge n° 40. Le comprimé à 0,2 mg contient également du jaune n° 6

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) est indiqué pour le traitement de l'hypertension. On peut l'utiliser seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. La clonidine devrait normalement être utilisée chez les patients pour lesquels un traitement par diurétiques ou bêtabloquants s'est avéré inefficace ou a été associé à des manifestations indésirables inacceptables.

MINT-CLONIDINE peut également être utilisé comme premier agent chez les patients dont l'utilisation de diurétiques et/ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients présentant des affections médicales dans lesquelles ces médicaments provoquent souvent des réactions indésirables graves.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

MINT-CLONIDINE est contre-indiqué chez les patients souffrant de bradyarythmie grave causée soit par la maladie du sinus ou un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré et chez les patients présentant une dysfonction du nœud sino-auriculaire.

Les patients ayant une hypersensibilité connue au principe actif ou à tout autre ingrédient du

produit. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MINT-CLONIDINE est également contre-indiqué chez les patients qui ont une maladie héréditaire rare d'intolérance au galactose, par ex. galactosémie. Les comprimés MINT-CLONIDINE contiennent environ 210 mg de lactose par dose quotidienne maximum recommandée (0,6 mg) et ne devrait donc pas être utilisés par des patients atteints de cette maladie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit aviser les patients de ne pas interrompre le traitement sans la consultation au préalable de leur médecin. Une réaction de manque prononcée, accompagnée de symptômes suggérant une suractivité sympathique, peut survenir dans les 12 à 48 heures après l'arrêt de la clonidine. Des concentrations sériques élevées de catécholamines ont été observées dans de tels cas (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au moment d'interrompre le traitement par MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine), le médecin devrait réduire graduellement la dose sur une période de 2 à 4 jours afin d'éviter une hausse rapide de la tension artérielle et l'apparition de symptômes subjectifs associés, tels que de la nervosité, de l'agitation, de l'inquiétude, des palpitations, des tremblements, des nausées et des céphalées. De rares cas d'encéphalopathie hypertensive et de décès ont été rapportés à la suite d'un arrêt brusque du traitement par le chlorhydrate de clonidine. Une réaction de manque est plus susceptible de survenir chez les patients recevant de fortes doses (plus de 1,2 mg/jour) ou chez ceux qui reçoivent un bêtabloquant en association. Si le traitement des patients recevant de la clonidine et un bêtabloquant en association doit être interrompu, l'administration du bêtabloquant devrait être interrompue plusieurs jours avant l'arrêt du traitement à la clonidine.

Une élévation excessive de la tension artérielle suivant l'interruption du traitement par MINT-CLONIDINE peut être neutralisée par l'administration intraveineuse de phentolamine.

La clonidine n'est pas indiquée dans le cas de phéochromocytome. Cependant, contrairement à la guanéthidine et la réserpine, elle ne risque pas de déclencher dans ce cas une poussée hypertensive.

La clonidine n'affecte pas de façon appréciable les taux d'acide vanilmandélique ni la sécrétion des catécholamines chez les patients atteints de phéochromocytome, évitant ainsi le risque de faux résultats positifs ou négatifs.

Enfants (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, son utilisation chez cette population n'est pas recommandée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section PARTIE II : TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

Étant donné que MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) doit être administré avec prudence aux patientes souffrant d'insuffisance coronarienne grave, d'un infarctus myocardique récent, d'une maladie cérébrovasculaire ou d'une insuffisance rénale chronique.

MINT-CLONIDINE doit être utilisé avec précaution chez les patientes atteintes de bradyarythmies légères à modérées telles qu'un rythme sinusal faible, ayant des problèmes d'irrigation cérébrale ou périphérique, de polyneuropathie et de constipation, et chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave.

La dose de chlorhydrate de clonidine devrait être augmentée de façon graduelle afin de minimiser l'effet sédatif du médicament. Cette mesure est particulièrement importante chez les patients qui opèrent une voiture et de la machinerie possiblement dangereuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines).

Selon la dose administrée, MINT-CLONIDINE peut réduire la fréquence cardiaque et le pouls. Chez les patientes souffrant de maladies affectant le rythme et la conduction auriculo-ventriculaire du cœur, des arythmies ont été observées à l'administration de fortes doses.

L'utilisation de MINT-CLONIDINE devrait faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave.

On a signalé, en de rares cas, un phénomène du type Raynaud. Il convient donc d'employer la clonidine avec prudence chez les patients atteints de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

Dépendance/Tolérance

Certains patients peuvent développer une tolérance nécessitant la réévaluation du traitement. Cette réévaluation consiste habituellement en une augmentation de la dose ou en l'administration concomitante d'un diurétique afin d'accroître la réaction hypotensive du médicament.

Ophthalmologique

Il a été démontré dans plusieurs études que le chlorhydrate de clonidine augmente, en fonction de la dose, l'incidence et la gravité de la dégénérescence rétinienne spontanée chez le rat albinos traité depuis six mois ou plus (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE). En raison de cette dégénérescence rétinienne, des examens ophtalmologiques ont été effectués chez 908 patients hypertendus avant l'instauration du traitement par chlorhydrate de clonidine, et périodiquement par la suite. Des 908 patients, 353 ont subi des examens sur une période de 24 mois ou plus. À l'exception de la sécheresse des yeux, aucune anomalie ophtalmologique imputable au médicament n'a été observée, et le chlorhydrate de clonidine n'a pas entravé la fonction rétinienne tel qu'il avait été démontré par des examens spécialisés dont l'électrorétinogramme et le papillottement maculaire. Il est recommandé, comme partie intégrante du traitement prolongé, que les patients recevant un traitement par MINT-CLONIDINE subissent périodiquement un examen ophtalmologique.

On devrait aviser les patientes qui portent des verres de contact que le traitement par MINT-CLONIDINE peut diminuer la capacité à produire des larmes (voir RÉACTIONS

INDÉSIRABLES : Trouble oculaire).

Considérations périopératoires

L'administration de MINT-CLONIDINE devrait se poursuivre jusqu'à quatre heures avant la chirurgie et être reprise dès que possible. La tension artérielle doit faire l'objet d'une surveillance étroite et des mesures appropriées devraient être prises afin de la maîtriser au besoin.

Psychiatrique

Les patientes présentant des antécédents de dépression devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque soumises à un traitement par la clonidine, car on a signalé des récidives chez ces sujets prédisposés.

Rénal

La clonidine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans l'urine. En présence d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'effectuer un ajustement minutieux de la posologie.

Comme tout médicament éliminé principalement dans l'urine, des doses plus faibles se sont avérées souvent efficaces chez les patientes souffrant d'un certain degré d'insuffisance rénale. Pour les patientes présentant une défaillance ou une insuffisance rénale, l'évaluation périodique de l'azote uréique du sang est recommandée. Si, selon le médecin, le taux d'azote uréique du sang est trop élevé, l'administration du médicament devrait être interrompue.

Populations particulières

Femmes enceintes : Chez les lapins, l'administration de doses de chlorhydrate de clonidine équivalant à environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain n'a révélé aucun effet tératogène ni embryotoxique dans le cadre d'études sur la reproduction. Chez les rats, l'administration de doses de chlorhydrate de clonidine aussi faibles que le tiers de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain a révélé une certaine embryotoxicité (voir la PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Il existe toutefois des données limitées sur l'utilisation de la clonidine chez la femme enceinte. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de besoin absolu.

On recommande de surveiller étroitement la réaction de la mère et de l'enfant. Le chlorhydrate de clonidine traverse la barrière placentaire et peut diminuer la fréquence cardiaque du fœtus. Une élévation de la tension artérielle transitoire chez le nouveau-né est possible. Il n'existe aucune preuve adéquate sur l'effet prolongé sur le nouveau-né de l'exposition au médicament pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : La clonidine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe toutefois pas suffisamment de données sur l'effet sur le nouveau-né. Par conséquent, l'emploi de MINT-CLONIDINE durant l'allaitement n'est pas recommandé.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Par

conséquent, son utilisation chez cette population n'est pas recommandée.

Fertilité

Aucune étude clinique sur l'effet sur la fertilité chez l'humain n'a été menée avec la clonidine. Des études non cliniques menées avec la clonidine indiquent qu'il n'y a aucun effet néfaste direct ou indirect à l'indice de fertilité (voir la PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Aucune étude sur les effets de la clonidine sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, on devrait aviser les patients qu'ils pourraient ressentir des effets indésirables tels que des étourdissements et un trouble d'accommodation durant le traitement par MINT-CLONIDINE. Par conséquent, la prudence est de mise lors de la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patientes ressentent les effets secondaires susmentionnés, elles devraient éviter d'effectuer des tâches possiblement dangereuses comme conduire ou utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La majorité des réactions indésirables associées à l'emploi du chlorhydrate de clonidine sont de nature bénigne et tendent à diminuer avec la poursuite du traitement. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont : somnolence (environ 50 %), sécheresse de la bouche (environ 44 %), hypotension orthostatique (environ 19 %) et étourdissements (environ 15 %).

Les réactions indésirables les plus graves ont été signalées au retrait soudain du médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Retrait du médicament). Les réactions indésirables possiblement graves sont les suivantes :

Troubles psychiatriques : confusion, dépression, hallucination.

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence.

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire, bradyarythmie, bradycardie sinusale.

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique, phénomène de Raynaud.

Troubles gastro-intestinaux : pseudo-obstruction du colon.

Les réactions indésirables médicamenteuses graves susmentionnées pourraient nécessiter une intervention clinique.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

L'information présentée dans cette section est tirée de 22 études cliniques publiées entre 1968 et

1985. Ces études ont été menées auprès de 640 patientes ayant reçu du chlorhydrate de clonidine.

Tableau 1 : Réactions indésirables survenues chez plus de 1 % des patients sous chlorhydrate de clonidine dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo

Classe de système organique	Terme MedDRA préféré	chlorhydrate de clonidine n = 640 %
Troubles psychiatriques	Dépression	1
	Trouble du sommeil	5
Troubles du système nerveux	Étourdissements	15
	Céphalée	1
	Somnolence	50
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique	19,3
Troubles gastro-intestinaux	Constipation	4
	Sécheresse de la bouche	44
	Nausée	1,25
	Douleur au niveau des glandes salivaires	2
	Vomissements	1,25
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonction érectile	4
Troubles généraux	Fatigue	1

La plupart des réactions indésirables associées à l'utilisation du chlorhydrate de clonidine sont bénignes et ont généralement tendance à diminuer avec la poursuite du traitement.

Effets indésirables moins fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques

De plus, Les réactions possiblement graves suivantes sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par chlorhydrate de clonidine :

Troubles cardiaques :

bloc auriculo-ventriculaire, bradyarythmie, bradycardie sinusale

Troubles endocriniens :

gynécomastie

Troubles oculaires :

trouble de l'accommodation visuelle, réduction des sécrétions lacrymales

Troubles gastro-intestinaux :

pseudo-obstruction colique, fréquence plus élevée de caries dentaires

Troubles généraux et réactions au site d'administration du médicament :

malaise

Troubles du système nerveux :
paresthésie

Troubles psychiatriques :
confusion, troubles de la perception, hallucinations, baisse de la libido, cauchemars

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
sécheresse nasale

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:
alopecie, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Troubles vasculaires :
phénomène de Raynaud

Observations biochimiques et hématologiques anormales :
Tests et examens : élévation de la glycémie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau proviennent soit de rapports d'interactions médicamenteuses ou d'études de cas, ou portent sur des interactions possibles dues à l'intensité et à la gravité prévues de l'interaction.

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
Autres antihypertenseurs tels que diurétiques, vasodilatateurs, bêtabloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'ECA, sauf les alpha ₁ -bloquants		L'administration concomitante peut intensifier la baisse de la tension artérielle causée par la clonidine	
Bêtabloquants et/ou glucosides cardiotoniques		L'administration concomitante peut abaisser davantage la fréquence cardiaque (bradycardie) ou causer une dysrithmie (bloc auriculo-ventriculaire) dans certains cas isolés.	
Inhibiteur des récepteurs bêta		La possibilité que l'administration concomitante puisse causer ou intensifier des troubles vasculaires périphériques ne peut être exclue.	

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs tricycliques ou neuroleptiques ayant des propriétés d'inhibition des récepteurs alpha	Briant RH et al, 1973 (48) Hui KK et al, 1983 (49) Fruncillo RJ et al, 1985 (50) (Voir RÉFÉRENCES)	L'administration concomitante peut réduire ou éliminer l'effet antihypertenseur de la clonidine et provoquer ou aggraver des troubles de la régulation orthostatique. L'administration concomitante d'amitriptyline et de chlorhydrate de clonidine accentue la manifestation de lésions cornéennes chez les rats (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).	Si le chlorhydrate de clonidine est administré en association avec des antidépresseurs tricycliques, une augmentation de la dose de chlorhydrate de clonidine pourrait être nécessaire.
Substances ayant des propriétés d'inhibition des récepteurs alpha ₂ , comme la phentolamine		L'administration concomitante peut éliminer les effets de médiation des récepteurs alpha ₂ de la clonidine fonction de la dose.	
Anorexigènes (à l'exception de la fenfluramine)		L'administration concomitante de chlorhydrate de clonidine pourrait réduire les effets hypotenseurs du chlorhydrate de clonidine. L'administration concomitante de fenfluramine et de chlorhydrate de clonidine pourrait augmenter les effets hypotenseurs du chlorhydrate de clonidine.	
Amines sympathomimétiques, indométacine et possiblement d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens		L'administration concomitante peut réduire les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de clonidine. Les substances qui augmentent la tension artérielle ou causent une rétention du Na ⁺ et de liquide, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, peuvent réduire l'effet thérapeutique de la clonidine.	Le patient devrait être surveillé de près afin de vérifier si l'effet désiré est obtenu.
Alcool, barbituriques ou autres sédatifs.		Le chlorhydrate de clonidine peut intensifier les effets dépresseurs du SNC.	
Médicaments qui influencent le métabolisme, le captage tissulaire ou les effets presseurs des catécholamines		L'interruption du traitement par le chlorhydrate de clonidine peut causer un excès de catécholamines circulantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

Médicament	Références	Effet	Commentaire clinique
(inhibiteurs de la MAO (monoamine-oxydase), antidépresseurs tricycliques et bêtabloquants, respectivement)			
Méthylphénidate	Popper CW, 1995 (52) (Voir RÉFÉRENCES)	L'administration concomitante avec la clonidine a entraîné des réactions indésirables graves, dont la mort, chez des enfants souffrant d'un trouble hyperactif avec déficit de l'attention (THADA).	

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-tests de laboratoire

De rares cas d'élévation de la glycémie ont été observés dans des études cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement de l'hypertension nécessite un suivi médical régulier.

La dose de MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle de chaque patient.

Dose recommandée et ajustement posologique

Dose initiale : un comprimé à 0,1 mg deux fois par jour (le matin et au coucher).

Dose d'entretien : Après une période de 2 à 4 semaines, des ajustements additionnels de 0,1 mg par jour pourraient s'avérer nécessaires jusqu'à l'obtention de la réponse désirée. Lorsqu'il n'est pas possible d'administrer une quantité équivalente du médicament à chaque dose, l'administration de la plus forte dose quotidienne au coucher pourrait minimiser les effets transitoires associés à l'ajustement de la dose tels que la sécheresse de la bouche et la somnolence.

Les doses thérapeutiques les plus fréquemment utilisées varient de 0,2 mg à 0,6 mg par jour en doses fractionnées. Les doses supérieures à 0,6 mg par jour n'entraînent habituellement pas une réduction plus marquée de la tension artérielle.

Arrêt du traitement : Si le traitement par MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) doit être interrompu, le médecin devrait diminuer graduellement la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Omission de dose

Si les patients oublient de prendre une dose de MINT-CLONIDINE ils devraient prendre la dose oubliée dès que possible, puis reprendre l'horaire habituel.

Administration

Les comprimés devraient être avalés en entier avec de l'eau.

Personnes âgées

Les patients âgés pourraient bénéficier d'une dose initiale plus faible.

Insuffisance rénale

Les doses doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance, et les patients devraient être surveillés étroitement. Étant donné que seule une quantité minimale de clonidine est éliminée au cours de l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de clonidine lors de la dialyse.

Insuffisance hépatique

La posologie pour les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été établie.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la clonidine n'ont pas été établies chez les enfants.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage au chlorhydrate de clonidine sont dus à une dépression sympathique généralisée et comprennent la constriction pupillaire, l'hypotension, l'hypothermie, la bradycardie, la léthargie, l'irritabilité, la faiblesse, la somnolence y compris le coma, la baisse ou l'absence de réflexes, le vomissement et l'hypoventilation. À l'administration de fortes doses excessives, des troubles de conduction cardiaque réversibles ou d'arythmies, le coma, une dépression respiratoire y compris l'apnée, les crises convulsives et l'hypertension transitoire ont été signalés.

Chez une patiente ayant ingéré 100 mg de chlorhydrate de clonidine, les taux plasmatiques de clonidine observés étaient de 60 ng/mL (après une heure), 190 ng/mL (après 1,5 heure), 370 ng/mL (après deux heures) et 120 ng/mL (après 5,5 et 6,5 heures). La patiente a présenté une hypertension initiale, puis une hypotension, une bradycardie, une apnée, des hallucinations, un coma vigile et des extrasystoles ventriculaires. La patiente s'est complètement rétablie à la suite d'un traitement intensif.

Le surdosage à la clonidine répond habituellement bien au traitement symptomatique, à l'expansion volumique pour l'hypotension et à la surveillance cardiovasculaire étroite. Le lavage gastrique, suivi de l'administration de charbon activé si une dose élevée a été ingérée, peut être instauré dans les deux heures suivant l'ingestion si les voies respiratoires peuvent être protégées. L'hémodialyse de routine n'offre que des avantages limités étant donné que seulement 5 % de la

clonidine circulante est éliminée.

La naloxone par voie intraveineuse a été utilisée à titre d'antidote dans les cas d'empoisonnement à la clonidine, avec des résultats incompatibles. Si les autres méthodes ne donnent aucun résultat, cet agent peut aider jusqu'à un certain point à inverser les effets de la clonidine.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de clonidine est un agoniste alpha-adrénergique ayant quelques effets antagonistes sur les récepteurs alpha. On présume que l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de clonidine est dû à la stimulation des récepteurs alpha₂ centraux, entraînant une diminution du débit sympathique au niveau du cœur, fait même, une diminution de la résistance vasculaire périphérique, de la tension artérielle systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire demeurent virtuellement inchangés. Les réflexes de posture normaux sont intacts et les symptômes orthostatiques sont sans gravité et rares. Chez l'humain, des études sur l'administration à court terme de chlorhydrate de clonidine ont démontré une diminution modérée (15 à 20 %) du débit cardiaque en décubitus dorsal sans pour autant modifier la résistance périphérique. En position semi-redressée (45° d'inclinaison), on observe une diminution moins importante du débit cardiaque et une baisse de la résistance périphérique. Au cours du traitement prolongé, le débit cardiaque a tendance à revenir à la normale, alors que la résistance périphérique demeure réduite. Un ralentissement de la fréquence cardiaque a été observé chez la plupart des patientes recevant de la clonidine, mais le médicament ne modifie pas la réponse hémodynamique normale à l'effort.

D'autres études auprès de patientes ont révélé une diminution de l'activité rénine plasmatique, de l'excrétion d'aldostérone et des catécholamines, mais la relation de cause à effet exacte de ces actions pharmacologiques sur l'effet antihypertenseur n'a pas été complètement élucidée.

Chez les animaux, le traitement prolongé au chlorhydrate de clonidine a entraîné une diminution de la faculté de la musculature lisse vasculaire de réagir aux catécholamines et à l'angiotensine. Cette modification de la réaction vasculaire pourrait contribuer à expliquer l'effet hypotensif chronique chez l'humain.

La clonidine stimule grandement la libération de l'hormone de croissance chez les enfants et les adultes, mais son utilisation prolongée ne produit pas d'élévation chronique de l'hormone de croissance.

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de clonidine agit relativement vite. La tension artérielle de la patiente s'abaisse dans les 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose orale, et l'effet maximum survient en 2 à 4 heures.

Chez l'humain en décubitus, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale. En position debout, on remarque une diminution constante de la résistance vasculaire rénale.

Pharmacocinétique

Absorption : La concentration plasmatique du chlorhydrate de clonidine atteint son niveau maximum après environ 1 à 3 heures. Chez l'humain, un taux plasmatique important (0,20 µg % de clonidine) peut encore être décelé une heure après l'administration orale d'une dose unique de 390 µg.

Distribution : La clonidine est liée à 30-40 % aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : Environ 50 % de la dose absorbée est métabolisée dans le foie. On a décelé chez l'humain quatre métabolites différents.

Élimination : Par suite d'une administration orale, environ 40 à 60 % de la dose absorbée est récupérée dans l'urine sous forme de médicament inchangé après 24 heures. La clonidine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe toutefois pas suffisamment de données sur l'effet sur le nouveau-né.

La demi-vie d'élimination terminale varie entre 5 et 25,5 heures, mais la demi-vie peut augmenter jusqu'à 41 heures chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Chez les humains, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans l'urine et environ 22 % dans les selles.

Populations et conditions particulières

Insuffisance rénale : Les doses doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance, et les patients doivent être surveillés étroitement. Étant donné que seule une quantité minimale de clonidine est éliminée au cours de l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de clonidine lors de la dialyse.

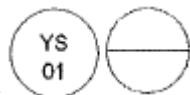
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

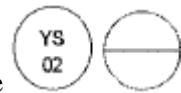
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) est présenté en :



Comprimé à 0,1 mg : Un comprimé rose en forme de



Comprimé à 0,2 mg : Un comprimé orange en forme de

Composition

Le comprimé MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) à 0,1 mg renferme les ingrédients suivants : chlorhydrate de clonidine, phosphate de calcium dibasique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs déshydraté, rouge n° 40, hydroxypropyl cellulose, lactose, stéarate de magnésium, et cellulose microcristalline.

Le comprimé MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) à 0,2 mg renferme les ingrédients suivants : chlorhydrate de clonidine, phosphate de calcium dibasique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs déshydraté, jaune n° 6, hydroxypropyl cellulose, lactose, stéarate de magnésium, et cellulose microcristalline.

Conditionnement

MINT-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) est offert dans des flacons en plastique blanc de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

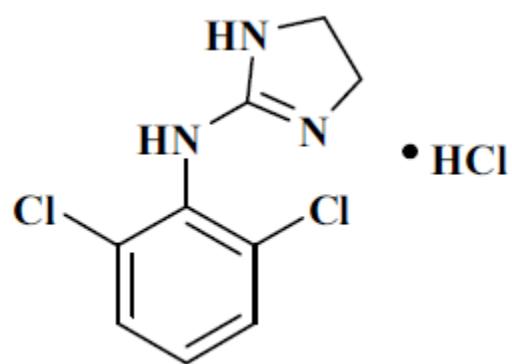
Substance

Dénomination commune : chlorhydrate de clonidine

Nom chimique : 2-[(2,6-dichlorophenyl)imino]imidazolidinemonohydrochloride

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₉H₉Cl₂N₃·HCl, 266,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Une poudre blanche à blanc cassé. Elle est soluble dans l'eau et l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle. Le pH se situe entre 3,5 et 5,5 (50 mg/mL dans l'eau).

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé, à dose unique, a été menée en double insu auprès de 18 volontaires, hommes et femmes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de chlorhydrate de clonidine (1 x 0,2 mg) (Mint Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés Novo-Clonidine (1 x 0,2 mg) (Teva Canada Limited). Les résultats sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Chlorhydrate de clonidine (1 x 0,2mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	13,8 14,4 (33,3)	13,7 14,4 (32,4)	100,3	97,0 - 103,8
ASC _I (ng•h/mL)	14,4 15,3 (36,0)	14,4 15,2 (35,8)	100,6	97,0 - 104,2
C _{max} (ng/mL)	0,9 0,9 (20,5)	0,9 1,0 (20,4)	98,4	93,0 - 104,1
T _{max} § (h)	2,0 (0,8 - 4,0)	1,3 (0,8 - 5,0)		
T _{1/2} ¶ (h)	15,8 (39,3)	15,1 (35,9)		

* Comprimés de chlorhydrate de clonidine à 0,2 mg (Mint Pharmaceuticals)

† Produit de référence : Comprimés Novo-Clonidine à 0,2mg (Teva Canada Limited) achetés au Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

¶ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Chez toutes les espèces examinées, la résorption intestinale de la clonidine est bonne. Chez le chien, des taux plasmatiques peuvent être décelés une heure après l'administration d'une dose orale de 0,52 mg/kg, et le taux maximal est atteint dans les 4 à 8 heures après son administration. Chez l'humain, un taux plasmatique important (0,20 µg % de clonidine) peut encore être décelé 1 heure après l'administration orale d'une dose unique de 390 µg. La clonidine étant liée à 50 % environ, ceci reflète un taux plasmatique libre. Chez l'humain et le singe, les taux plasmatiques maxima sont atteints après 3 heures et diminuent progressivement pour atteindre une demi-vie de 20 heures. L'élimination diminue après 24 heures, et n'est entièrement obtenue qu'après 5 jours.

Chez les rats, les taux organiques de chlorhydrate de clonidine sont nettement supérieurs à ceux dans le sang. La répartition au niveau du cœur, des poumons, du foie, de la rate, des testicules, du cerveau, des surrénales, du tissu adipeux et des muscles, reste la même après l'administration

orale ou intraveineuse. Après l'administration orale, la plus forte concentration de clonidine se retrouve dans les reins et le tractus gastro-intestinal; toutefois, après 48 heures, il n'en reste que d'infimes quantités. Le taux de clonidine dans les glandes lacrymales et parotides est très élevé (40 fois plus élevé que le taux sanguin).

Le liquide céphalo-rachidien contient seulement 50 % de la concentration en clonidine dans le plasma; cette teneur peut être interprétée comme une manifestation d'affinité pour le tissu cérébral. La distribution globale de la clonidine dans le cerveau permet de supposer une plus grande affinité pour les structures du système noradrénergique que pour celles du système aminergique.

Chez le rat, on a décrit le trajet entérohépatique de la clonidine. Durant les 24 à 48 premières heures, une proportion pouvant atteindre 24 % d'une dose orale est éliminée dans la bile.

Chez le chien et le singe, une grande partie (90 à 95 %) de la dose de clonidine administrée est métabolisée, tandis que chez l'humain cette transformation est moins complète. Chez le chien, 48 heures après l'administration du médicament, une proportion pouvant atteindre 80 % de la clonidine marquée est éliminée dans l'urine et 18 % dans les selles. Chez l'humain, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans l'urine et environ 22 % dans les selles. Après 24 heures, 58 % de la concentration retrouvée dans l'urine chez l'humain consiste en clonidine non transformée; après 48 heures, ce taux s'abaisse à 44 %. On a décelé chez l'humain 4 métabolites différents.

Effets sur le système cardiovasculaire

La clonidine exerce deux actions opposées sur le système cardiovasculaire. En tant que alpha-sympathomimétique, elle produit un effet vasoconstricteur, mais comme elle ne semble pas stimuler les bêtarécepteurs, elle n'influe pas directement sur le cœur. Son action inhibitrice très puissante sur les décharges spontanées des structures sympathiques du système nerveux central tend à diminuer la résistance périphérique et le débit cardiaque. De plus, il y a lieu d'admettre une action parasympathique, car la phentolamine ou la réserpine abolissent l'effet hypotensif mais réduisent seulement la bradycardie produite par la clonidine, tandis que tant l'hypotension que la bradycardie accusent une diminution après l'administration d'atropine.

La clonidine ne produit aucune inhibition sur les fibres ganglionnaires et postganglionnaires; elle ne bloque pas les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques; elle n'agit pas sur les récepteurs pneumogastriques et n'affecte pas les réserves tissulaires de catécholamines.

La clonidine, administrée par voie intraveineuse à différentes espèces animales à des doses variant de 1-100 µg/kg, comme telle ou sous forme de préparations expérimentales, provoquent une variation biphasique au niveau du système cardio-vasculaire : (a) initialement, une hausse momentanée de la pression artérielle immédiatement suivie d'une (b) chute durable.

- (a) L'effet hypertenseur passager présente les caractéristiques suivantes :
- (1) il n'est pas annulé par l'administration préalable de réserpine;
 - (2) il est neutralisé par l'administration préalable de phentolamine;
 - (3) il est diminué par l'administration de cocaïne;
 - (4) il est préservé chez l'animal amyélisé, décérébré, décapité, énervé, ayant subi une sympathectomie, une vagotomie, une stellectomie ou une déafférentation des récepteurs

- sino-carotidiens; et
- (5) il s'accompagne de bradycardie.

En outre, la clonidine exerce une action vasoconstrictrice directe sur les organes isolés. Dans des épreuves intéressantes sur la musculature lisse de lapin isolée (utérus non gravide, intestin grêle et vaisseaux sanguins auriculaires), la clonidine semble rivaliser avec l'adrénaline et produit les mêmes effets.

Contrairement à la vasoconstriction initiale entraînée par la guanéthidine et le brétylium, la clonidine n'altère pas la synthèse, le dépôt ni la libération de catécholamines des terminaisons nerveuses. La clonidine exerce une action moins dépressive que la guanéthidine sur les réactions tensionnelles réflexes, comme le montrent la préservation du réflexe de plongeon chez le canard et l'absence de tout effet tensionnel chez le chien placé en position verticale. Cependant, la clonidine augmente de façon appréciable la bradycardie réflexe, provoquée par l'hypotension, chez le chien (pontage cœur-poumons complet); cet effet est aboli après

On constate de la bradycardie après une administration i.v. de 5 mg/kg chez les animaux de laboratoire, mais l'éervation totale du cœur annule toute bradycardie après des administrations i.v. de doses pouvant atteindre 1 mg/kg. Cependant, de très fortes doses de clonidine produisent un effet dépressif direct sur le myocarde.

- (b) L'action hypotensive prolongée, durable de la clonidine est clairement fonction de la dose et présente les caractéristiques suivantes :
- (1) elle est inhibée par l'administration préalable de réserpine ou de phentolamine;
 - (2) elle est absente chez l'animal amyélisé, énervé ou décapité;
 - (3) elle est provoquée par l'injection de doses infimes (ne dépassant même pas 1/100 de la dose intraveineuse), administrées directement dans le SNC (injection dans la citerne cérébello-médullaire, l'hypothalamus ou le ventricule, ou encore perfusion dans l'artère vertébrale); et
 - (4) elle s'accompagne d'une bradycardie, persistant pendant toute la réaction tensionnelle à la clonidine.

La clonidine diminue le débit cardiaque chez le chien et le lapin. Apparemment, cette propriété n'est pas attribuable à un effet inotope négatif direct sur le muscle cardiaque, ni à une action locale sur le centre cardiaque d'automatisme; elle ne constitue pas non plus une réaction réflexe à une modification de la tension artérielle. Elle découle apparemment d'une diminution de l'influx nerveux sympathique vers le cœur ou de la dilatation veineuse générale produite par le médicament. Cette modification du débit cardiaque persiste après une vagotomie.

La clonidine a pour effet de ralentir l'activité neuronique dans le système nerveux sympathique, ou, du moins, de modifier les caractéristiques des décharges sympathiques, bloquant les mécanismes cardioaccélérateurs et vasoconstricteurs du bulbe. Chez différentes espèces animales, l'activité des nerfs sympathiques (pré ou postganglionnaires) au niveau des reins, du diaphragme, du cou, des viscères et du cœur, diminue rapidement après l'administration de clonidine et finit par disparaître. La clonidine n'affecte pas tous les influx nerveux sympathiques au même degré, le nerf cardiaque étant relativement moins touché. Cette action est fonction de la dose : sa durée égale celle de l'hypotension et de la bradycardie, et elle est préservée après vagotomie ou après suppression des influx afférents des chimio- et barorécepteurs.

Si l'inhibition du tonus sympathique spontané se révèle très marquée, son action sur les décharges provoquées par excitation réflexe ou centrale l'est beaucoup moins, surtout si l'on utilise la stimulation infra- ou supramaximale à basse fréquence. La baisse du tonus sympathique n'est pas attribuable à un blocage adrénnergique, car de faibles doses de clonidine potentialisent et allongent l'effet tensionnel de l'adrénaline et prolongent la réaction à la noradrénaline.

La modification biphasique de la tension artérielle va de pair avec une hausse prononcée, puis une chute de la résistance périphérique totale. La réduction remarquable de la résistance périphérique totale, obtenue chez le lapin non anesthésié après une injection intraveineuse unique de clonidine, est maintenue, même lorsque l'action du système nerveux autonome avait été préalablement inhibée par l'administration de phénoxybenzamine, de propranolol et d'atropine; ceci démontre que la clonidine pourrait exercer également une action vasodilatatrice périphérique directe outre son effet sur le SNC et son action sympathomimétique périphérique, particulièrement lorsqu'il y a réduction de l'activité sympathique au repos. Chez le chien, on observe une diminution de l'irrigation sanguine au niveau de la peau et des muscles striés pendant la phase hypertensive transitoire initiale; par contre, on constate une augmentation de la circulation coronarienne, indiquant soit un degré moindre de vasoconstriction comparativement aux autres territoires vasculaires, soit une vasodilatation.

La phase hypotensive est habituellement accompagnée d'une hausse de la capacité circulatoire. On note une modification parallèle du débit sanguin local dans la circulation périphérique; la résistance vasculaire dans la peau et la musculature striée diminue, alors que les vaisseaux au niveau cérébral, pulmonaire, rénal et splanchnique réagissent de diverses façons. On a pu constater une baisse de la résistance vasculaire coronarienne lors de la préparation au pontage cœur-poumon chez le chien avec séparation de la circulation générale et coronarienne du sang perfusé, même quand la constance du rythme cardiaque est maintenue.

Effets sur la réactivité vasculaire

Chez le chat, l'administration orale de clonidine aux doses de 10 µg/kg/jour durant quatre semaines ou de 20 µg/kg/jour pendant sept jours a produit une diminution de la réactivité des vaisseaux sanguins aux stimuli des vasoconstricteurs ou des vasodilatateurs. Les substances à action vasopressive, administrées sous anesthésie générale, ont été les suivantes : l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprénaline et l'angiotensine.

Chez le rat conscient, l'administration intraveineuse d'angiotensine, de norépinéphrine, et de vasopressine produit une réduction de la réactivité vasculaire. Ces mêmes effets furent également observés par l'administration i.m. de clonidine à des doses uniques de 1, 3 ou 10 µg/kg aussi bien avant ou après un blocage ganglionite que sept jours après l'administration i.m. de 20 µg/kg de clonidine.

Effets sur les reins, l'hémodynamique et le bilan sodique

Au cours d'essais chez le chien, l'administration à court terme de clonidine par voie intraveineuse ou en perfusion dans l'artère rénale réduit le débit sanguin et diminue l'élimination du sodium. Cependant, l'administration intraveineuse ou intrapéritonéale de clonidine chez le rat accroît la diurèse et entraîne une augmentation qui est fonction de la dose, dans l'élimination des ions inorganiques, leur composition relative restant inchangée.

Chez l'humain en décubitus, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale. En position debout, on remarque une diminution constante de la résistance vasculaire rénale.

Chez l'animal, l'administration à court terme du médicament provoque une augmentation de la résistance vasculaire rénale, proportionnellement à la dose administrée, sans toutefois modifier le taux de filtration glomérulaire. Ces effets sont en corrélation avec une augmentation de la réabsorption sodique au niveau tubulaire.

Des expériences cliniques ont démontré qu'une certaine rétention sodique ainsi qu'un léger gain pondéral peuvent survenir durant les 3 ou 4 premiers jours d'un traitement antihypertenseur au chlorhydrate de clonidine. Cette période initiale révolue, le sodium est de nouveau éliminé et le poids revient à la normale au cours d'un traitement continu. De telles variations passagères dans le bilan sodique sont d'ordinaire sans conséquence et peuvent être entièrement éliminées grâce à l'administration concomitante d'un diurétique.

Effets sur le système nerveux central

Chez le chat et le chien, des expériences de courte durée ont démontré que la clonidine administrée par voie i.v. exerce un effet sédatif, fonction de la dose; chez le rat, on note une diminution de la curiosité ainsi qu'une inhibition de l'agressivité à la douleur, et ceci à des doses inférieures ou égales à celles qui produisent une hypotension.

Chez la souris, des doses allant de 1 à 5 mg/kg causent une exophthalmie, de l'horripilation et des tremblements intenses, et une dose de 10 mg/kg entraîne une agressivité marquée, suivie d'une hypoactivité et d'une réduction de la motilité spontanée. Le comportement d'évitement conditionné chez le cobaye et le rat est inhibé par la clonidine, tandis que le poussin perd le réflexe de redressement. De très faibles doses (0,02 µg/kg) provoquent le sommeil chez le poussin; la profondeur et la durée du sommeil - qu'il soit provoqué par le chloral ou le barbital, ou encore naturel - sont potentialisées par la clonidine chez le rat, la souris et le chat. Administrée par voie intraveineuse, la clonidine produit un EEG de repos typique chez le lapin. Chez le chat, l'EEG présente une synchronisation, des ondes plus lentes et une diminution des ondes rapides.

Chez la souris, le médicament exerce une action analgésique, puisqu'elle inhibe la réaction habituelle de défense et de fuite. À très fortes doses, on observe une anesthésie locale. Cet effet se rapproche de celui de la procaine, comme le démontrent les études électrophysiologiques sur les potentiels d'action intracellulaire, la résistance anesthésique membraneuse et le seuil d'excitation des récepteurs de distension de l'écrevisse. L'effet anesthésique local de la clonidine sur la cornée du lapin, semble plus importante que celui de la tétracaine.

Effet sur la salivation et la sécrétion gastrique

Chez le chien, la clonidine réduit de façon considérable la salivation par réflexe conditionné, mais n'affecte pas la salivation produite par la pilocarpine ou par stimulation de la corde du tympan. Selon toute probabilité, le médicament exerce une action centrale, sur les centres nerveux gouvernant la salivation, et non pas périphérique. Administrée par voie i.v., la clonidine inhibe la sécrétion gastrique et réduit l'acidité gastrique chez le rat, protégeant ainsi contre les ulcères provoqués par la tension nerveuse ou la réserpine et contre l'hémorragie gastrique, mais elle reste sans effet dans le cas d'ulcères d'origine histaminique ou sérotonique.

Effet sur le métabolisme

L'administration intraveineuse de clonidine accroît l'accumulation, la période de vie et le métabolisme du glucose chez le rat et diminue son oxydation. On ne signale aucune modification dans les réserves musculaires de glycogène, mais une baisse des taux de glycogène hépatique. On a constaté une hyperglycémie, fonction de la dose, chez des chats recevant de la clonidine (une perfusion de 10 µg/kg dans les artères vertébrales provoque un taux supérieur de 30 % à celui que l'on observe chez le groupe témoin), mais cet effet est moins prononcé chez les animaux surrénalectomisés.

Le lapin n'accuse une hyperglycémie qu'à des doses massives. Chez les rats normaux et à jeun, on constate une hausse des taux plasmatiques de glucose après l'administration de clonidine par différentes voies. La clonidine ne modifie pas le taux plasmatique des acides gras libres, mais, à très fortes doses, augmente les taux de rénine plasmatique du rat.

Bien qu'une forte dose unique de clonidine affecte la transformation du glucose, probablement en raison des effets adrénériques temporaires décrits plus haut, le glucose est métabolisé sans entrave pendant un traitement prolongé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale de clonidine était de 465 mg/kg chez le rat et de 206 mg/kg chez la souris.

Chez la souris, la DL50 en 24 heures après l'administration i.v. est de 17,6 mg/kg; chez le chien, elle dépasse 30 mg/kg au cours d'une période d'observation de 14 jours après l'administration d'une seule dose orale.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité subaiguë (12 à 13 semaines) et chronique (26 à 78 semaines) n'ont révélé aucune augmentation de la morbidité ou de la mortalité imputable à un effet cumulatif ou à une atteinte organique. Aucune anomalie n'a été relevée dans le sang, l'urine ou les organes internes après l'administration de doses subaiguës. Chez le rat, un retard pondéral proportionnel à la dose ingérée est signalé, ainsi qu'une hypoactivité précédée d'une courte période hyperactive qui suit immédiatement l'administration du médicament. Le chien accuse un retard statural fonction de la dose; la chienne, lors d'études de toxicité intraveineuse subaiguë, présente une anovulation après l'absorption de doses quotidiennes massives de 0,5 mg/kg. On a noté de la glycosurie chez le lapin recevant 1 mg/kg/jour pendant 30 jours. Aucune modification pathologique ni histologique d'origine médicamenteuse n'a été observée au niveau circulatoire et parenchymateux chez le rat, ni dans les glandes endocrines de la souris et du lapin.

Toxicité ophthalmologique

On a constaté dans plusieurs études que le chlorhydrate de clonidine produit une augmentation, fonction de la dose, de l'incidence et de la gravité de la dégénérescence rétinienne spontanée chez

le rat albinos traité pendant 6 mois ou plus. Chez le chien et le singe, des études sur la répartition tissulaire ont révélé que le chlorhydrate de clonidine se concentrat dans la choroïde.

Chez le rat, l'administration de chlorhydrate de clonidine et d'amitriptyline a entraîné des lésions cornéennes en moins de 5 jours.

Tolérance

Chez le chien et le rat, les deux paramètres mesurables de façon précise (mydriase, bradycardie) ne donnent aucune indication de tolérance.

Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fécondité

Au cours d'une étude sur l'administration diététique de 132 semaines chez le rat (concentration fixe), des doses de chlorhydrate de clonidine équivalant à entre 32 et 46 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain n'ont pas démontré de pouvoir carcinogène. La fertilité des rats et des rates n'a pas été affectée par l'administration de doses de chlorhydrate de clonidine allant jusqu'à 150 µg/kg, ou environ 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain. La fertilité des rates a toutefois semblé affectée (dans une autre étude) à l'administration de doses allant de 500 à 2 000 µg/kg, ou de 10 à 40 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain.

Tératogenèse

Chez le lapin, des études sur la reproduction avec des doses équivalant à environ 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain n'ont pas révélé de pouvoir tératogène ni embryotoxique. Cependant, l'administration chez le rat de doses aussi faibles que le tiers de la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain a été associée à une augmentation de la résorption au cours d'une étude pendant laquelle les mères ont été traitées de façon continue deux mois avant le rut. L'augmentation de la résorption n'a pas été associée à l'administration de doses identiques ou plus fortes (jusqu'à 3 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain) lorsque les mères ont été traitées du 6^e au 15^e jour de la gestation. Une augmentation de la résorption a été observée à des doses beaucoup plus élevées (40 fois la dose maximum quotidienne recommandée chez l'humain) chez la rate et la souris traitées du premier au 14^e jour de la gestation (la dose la plus faible utilisée dans cette étude était de 500 µg/kg).

RÉFÉRENCES

1. Arndts D, Doevedans J, Kirsten R, Heintz B. NEW ASPECTS OF THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF CLONIDINE IN MAN. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:21-30.
2. Anavekar SN, Jarrott B, Toscano M, Louis WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of oral clonidine in normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:1-5.
3. Baer L et al. Suppression of renin and aldosterone by clonidine. *Ann Intern Med* 1971;74:830.
4. Boutroy MJ, Gisonna CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaption. *Early Hum Dev* 1988;17:275-286.
5. Boutroy MJ, Gisonna C, Legagneur M, Vert P. Hypertensive crisis in infants born to clonidine treated mothers. 5th World Cong on the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy 1987. *Clin Exp Hypertens (B)* 1987;6:261.
6. Campese VM, Massry SG. Effects of acute and chronic treatment with clonidine. *Chest* 1983;83(Suppl):380-383.
7. Cohen LM, O'Connor DT, Preston RA, Stone RA. Reduced renovascular resistance by clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:572-577.
8. Conolly ME, (ed). *Catapres in Hypertension*. Butterworths: London, 1970.
9. Davidov M, et al. The antihypertensive effects of an imidazoline compound. *Clin Pharmacol Ther* 1967;8(Nov.-Dec):810-816.
10. Delbruck O von. Results of toxicological and teratological animal experiments with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride. *Arzneimittelforsch* 1966;16:1053-55.
11. Elizur A, Liberson Z. An acute psychotic episode at the beginning of clonidine therapy. *Prog Neuropsychopharmacol* 1980;4:211-213.
12. Ferder L, Inserra F, Medina F. Safety aspects of long-term antihypertensive therapy (10 years) with clonidine. Sat Symp on Neurotransmission and Neuromodulation, Heidelberg 11th Sci Mtg of the International Society of Hypertension, Heidelberg 4 Sep 1986. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 (Suppl 12):S104-S108.
13. Fillastre JP, Dubois D, Brunelle P. Plasma half-life of 1 4C-clonidine in normal and uraemic patients. Round Table Mtg, Inst of Cardiovascular Research, Milan 24-25 Nov 1973. In: *Aspetti Moderni del Trattamento dell'Ipertensione arteriosa*. Ed. Zanchetti, A.; Enrico, M. - Florence: Boehringer Ingelheim, 1973 P81-85 1973.

14. Fogari R, Corradi L. Interaction of clonidine and beta blocking agents in the treatment of essential hypertension. Int Symp on Clonidine in Hypertension, Geneva 14-16 Jun 1984. In: Low Dose Oral and Transdermal Therapy of Hypertension Ed. Weber, MA.; Drayer, J.I.M., Kolloch, R-Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1985.- P118-121, 1985.
15. Frisk-Holmberg M. The effectiveness of clonidine as an antihypertensive in a two-dose regimen. *Acta Med Scand* 1980;207:43-45.
16. Gavrilovich L, et al. The value of Catapres and diuretics in the treatment of acute and chronic hypertension. *Clin Res* 1969;17(i):16.
17. Gifford RW. Clonidine in the management of mild hypertension in twenty-two patients. Cleveland Clinic Foundation. 1969;36: 173-82.
18. Graubner W, Wolf M. Critical reflections about the mechanism of action of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride. *Arzneimittel- Forsch* 1966;16:1055-58.
19. Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol* 1987;69:598-600.
20. Hoobler SW, Sagastume E. Clonidine hydrochloride in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1971;28:67-73.
21. Hossmann V, Specht T. Clonidine in depressed kidney function. Clonidine Workshop, Essen 3-4 Dec 1982. In: Central Blood-Pressure Regulation: the Role of Alpha-2 Receptor Stimulation. Ed. Hayduk, K., Bock, K.D., Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1983- p1 01-112, 1983.
22. Hutchison JC, et al. The use of chlorhydrate de clonidine in ambulatory hypertensive patients. *Angiology* 1971 ;22:647-58.
23. Izzo JL, Santarosa RP, Larrabee PS, Smith RJ, Kallay MC. Increased plasma norepinephrine and sympathetic nervous activity in essential hypertensive and uremic humans: effects of clonidine. Sat Symp on Neurotransmission and Neuromodulation, Heidelberg 11th Sci Mtg of the International Society of Hypertension, Heidelberg 4 Sep 1986. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10-(Suppl 12):S225-299.
24. Khan A, et al. Clonidine (Catapres) : a new antihypertensive agent. *Curr Ther Res* 1970;12(1):10-18.
25. Kobinger W, Walland A. Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino) -2- imidazoline-HCl. *Europ J Pharmacol* 1967;2:1 55-62.
26. Lowenthal DT. PHARMACOKINETICS OF CLONIDINE. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2:S29-S37.

27. McRaven DR, et al. The effect of clonidine on hemodynamics in hypertensive patients. *Am Heart J* 1978;81 (4):482-9.
28. MacGregor TR, Relihan GL, Keirns JJ. Pharmacokinetics of oral sustained release clonidine in humans. *Arzneimittelforschung* 1985;35 :440-446.
29. Mroczek W, et al. Comparison of clonidine and methyldopa in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 13:147-8.
30. Nayler WG, et al. Effect of the hypotensive drug St-i 55 (Catapres) on the heart and peripheral circulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1968;164:45-9.
31. Onesti G, et al. Pharmacodynamic effects of a new antihypertensive drug, Catapres (St-i 55) *Circulation* 1969;39:2 19-28.
32. Onesti G, et al. Antihypertensive effect of clonidine. *Suppl II to Circulation* 28 and 29. 1971:11-53-11-69.
33. Parsons WB, Morledge JH. Antihypertensive effect of a new imidazoline compound (clonidine) and chlorthalidone, individually and in combination. *Am J Cardiol.* 1970;26:258-61.
34. Paul RR, Bansal K, Sharma PL, Wahi PL. Double blind cross over clinical trial of chlorhydrate de clonidineversus placebo in hypertensive patients. *J Assoc Physicians India* 1975;23:667-671.
35. Putzeys MR, Hoobler SW. Comparison of clonidine and methyldopa on blood pressure and side effects in hypertensive patients. *Am Heart J* 1972;83(4):464-68.
36. Schwartz AB. Clonidine: a new potent antihypertensive agent. *Drug Ther* 1971;1 :39-41.
37. Smet G, et al. Clinical observations on a new antihypertensive drug, 2-(2, 6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride. *Am Heart J* 1969;77 (4) :47 3-78.
38. Sung PK, et al. Effects of clonidine and chlorthalidone on blood pressure and glucose tolerance in hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1971; 13(5):280-85.
39. Thomson P. et al. Studies on the mechanism of divergent actions of a new antihypertensive compound during acute and chronic administration to man. *Clin Res* 1969;i7:104.
40. Todesco 5, Huber W, Romagnoli GF, Gambari PF, Guardini R, Borsatti A. Effects of clonidine therapy on exchangeable sodium and renal hemodynamics in essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 1974; 24:348-351. (74-01 91).

41. Toubes DB, et al. Hypotensive effects of clonidine and chlorthalidone: Controlled clinical trial of drugs administered singly and in combination. *Am Heart J* 1971;82(3):312-18.
42. Wing LMH, Reid JL, Davies DS, Neill EAM, Tippett P, Dollery CT. Pharmacokinetic and concentration-effect relationships of clonidine in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:463-469.
43. Yeh BK, et al. Antihypertensive effect of clonidine: Its use alone and in combination with hydrochlorthiazide and guanethidine in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1971; 127:233-37.
44. Lowenthal DT. Pharmacokinetics of Clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2:S29-S37.
45. Frisk-Holmberg M. Effect of clonidine at steady state on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. Interaction of various alpha-adrenoceptor antagonists. *Acta Physiol Scand* 1984, 120: 37-42.
46. Andrejak M, Fournier A, Coevoet B, et al. Suppression de l'effet antihypertenseur de la clonidine par la prise simultanée d'un antidépresseur tricyclique. Problème pratique du traitement d'un hypertendu déprimé. *Nouv Presse Med* 1977;6:2603.
47. Lacomblez L, Warot D, Bouche P, et al. Suppression de l'effet antihypertenseur de la clonidine par la clomipramine. *Rev Med Interne* 1988;9:291-293.
48. Briant RH, Reid JL, Dollery CT. Interaction between clonidine and desipramine in man. *Br Med J* 1973;1:522-523.
49. Hui KK. Hypertensive crisis induced by interaction of clonidine with imipramine. *Geriatr Soc* 1983;31(3):164-165.
50. Fruncillo RJ, Gibons WJ, Vlasses PH et al. Severe hypotension associated with concurrent clonidine and antipsychotic medication. *Am J Psychiatry* 1985;142:274.
51. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs: A randomized double-blind placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Int Med* 1987, 107:628-635.
52. Popper CW. Combining methylphenidate and clonidine: pharmacologic questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5 (3), 157 - 166 (1995).
53. Monographie de produit CATAPRES. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. (Numéro de contrôle : 154435, Date of révision : le 21 juin 2012)
54. TEVA-CLONIDINE Product Monograph. Teva Canada Limited. (Control No. 171843, Date of Revision: April 25, 2014)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR**PrMINT-CLONIDINE**

Comprimés de chlorhydrate de clonidine, USP
0,1 mg et 0,2 mg

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de MINT-CLONIDINE pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de MINT-CLONIDINE. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Les comprimés MINT-CLONIDINE aident à réduire la tension artérielle chez les patients qui ne répondent pas à d'autres médicaments antihypertenseurs ou qui ont éprouvé des manifestations indésirables avec ceux-ci.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés MINT-CLONIDINE appartiennent à un groupe de médicaments appelés antihypertenseurs. Ces médicaments servent à réduire la tension artérielle élevée. Le chlorhydrate de clonidine contenu dans MINT-CLONIDINE est un vasodilatateur qui permet de dilater les vaisseaux sanguins et, par conséquent, d'améliorer le débit sanguin. Lorsque le sang peut circuler plus librement, la tension artérielle diminue.

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

Ne prenez pas MINT-CLONIDINE si :

- vous présentez une hypersensibilité ou « allergie » à l'ingrédient actif, le chlorhydrate de clonidine, ou à tous autres ingrédients contenus dans le médicament ou composants du contenant (voir la section « **Ingrediénts non médicinaux** »).
- votre cœur bat lentement en raison de problèmes cardiaques.
- vous souffrez de galactosémie (une maladie héréditaire rare causant une intolérance au glucose).

L'ingrédient medicinal

Le chlorhydrate de clonidine.

Les ingrédients non médicinaux

Phosphate de calcium dibasique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs déshydraté, hydroxypropyl cellulose, lactose, stéarate de magnésium, et cellulose microcristalline. Le comprimé à 0,1 mg contient également de la poudre rouge n° 40. Le comprimé à 0,2 mg contient également jaune n° 6.

Présentation :

Comprimé; 0,1 mg (rose), 0,2 mg (orange)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MINT-CLONIDINE, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien de tout problème de santé que vous avez, notamment si :

- vous souffrez de la maladie de Raynaud ou d'autres problèmes de circulation;
- vous avez des problèmes de circulation sanguine dans votre cerveau;
- vous avez des problèmes cardiaques ou rénaux;
- otre cœur bat lentement;
- vous souffrez de constipation;
- vous avez des symptômes indicatifs de troubles nerveux (tels qu'une sensation anormale au niveau des extrémités ou une tension artérielle faible lorsque vous vous levez);
- on vous a déjà dit que vous aviez une intolérance au galactose;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous êtes enceinte, désirez le devenir ou si vous allaitez;
- vous souffrez de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale).

L'administration de MINT-CLONIDINE n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Autres mises en garde importantes :

Les comprimés MINT-CLONIDINE peuvent causer de la somnolence. Si vous souffrez de somnolence, vous ne devez pas conduire ni opérer de la machinerie et vous devriez éviter l'alcool, les sédatifs et les tranquillisants.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre MINT-CLONIDINE, veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou produits de médecine douce, ainsi que :

- tout autre médicament renfermant de la clonidine;
- diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine tels que le furosémide);
- autres médicaments pour traiter l'hypertension (p. ex., bêtabloquants);
- alphabloquants (p. ex. phentolamine);
- antidépresseurs tricycliques (p. ex., imipramine);
- tranquillisants puissants (p. ex., chlorpromazine);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène)
- vasodilatateurs (p. ex., nitroprusside de sodium)
- antagonistes du calcium (p. ex., vérapamil, chlorhydrate de diltiazem)
- inhibiteurs de l'ECA (p. ex., captopril, lisinopril)
- glucosides cardiotoniques (p. ex., digoxine)
- comprimés qui causent la somnolence;
- comprimés qui diminuent l'appétit;
- neuroleptiques (p. ex., phénothiazines)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Veuillez suivre les directives que vous a fournies votre médecin au sujet de la prise de votre médicament et lisez toujours l'étiquette. Ne pas modifier votre dose ni cesser de prendre MINT-CLONIDINE sans en avoir discuté avec votre médecin.

Dose habituelle :

Dose initiale : La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 0,1 mg, deux fois par jour (matin et au coucher). Les patients âgés pourraient bénéficier d'une dose initiale plus faible.

Dose d'entretien : Après une période de 2 à 4 semaines, une dose plus élevée peut s'avérer nécessaire jusqu'à l'obtention de la réponse désirée. Lorsqu'il n'est pas possible de prendre la même dose du médicament le matin et au coucher, la prise de la dose plus élevée au coucher peut aider à minimiser les effets secondaires comme la sécheresse de la bouche et la somnolence.

Surdosage :

En cas de surdosage médicamenteux, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Apportez toujours le contenant de médicament étiqueté avec vous peu importe s'il est vide ou non.

Omission de dose :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Si vous oubliez complètement de prendre une dose, ne prenez pas deux doses en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, en plus des effets désirés, MINT-CLONIDINE, peut causer des effets secondaires. La plupart des effets indésirables sont bénins et ont tendance à diminuer avec la poursuite du traitement.

Les effets secondaires peuvent comprendre : sécheresse de la bouche, étourdissements, fatigue, maux de tête, nausée, vomissements, constipation, malaise, troubles du sommeil, somnolence et dysfonction érectile.

Si vous éprouvez ces effets ou d'autres effets ne figurant pas ci-dessus et que ceux-ci persistent ou deviennent incommodants, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Sauf en cas de réaction allergique, vous ne devriez pas cesser de prendre MINT-CLONIDINE sans en avoir discuté avec votre médecin étant donné que l'interruption subite du traitement pourrait causer une réaction de sevrage qui, dans certains cas, peut être mortelle.

MINT-CLONIDINE peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins, résultats pouvant indiquer une glycémie élevée. Votre médecin décidera si des tests sanguins sont nécessaires et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux sans tarder
	Si grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Effets sur la tension artérielle : Chute de la tension artérielle en position debout	✓	
	Effets sur l'appareil urinaire : Miction difficile ou rétention urinaire	✓	
Peu fréquent	Réaction allergique : Urticaire, enflure des lèvres, du visage ou de la gorge accompagnée de difficulté respiratoire ou d'élocution (signes d'œdème de Quincke)		✓
	Réactions d'hypersensibilité : Éruptions cutanées ou autres effets sur la peau ou les yeux	✓	
	Effets sur les muscles ou les articulations : Douleur musculaire ou articulaire et crampes dans les membres inférieurs	✓	
	Hallucination	✓	
	Problèmes de circulation dans les doigts et les orteils (maladie de Raynaud)	✓	
Rare	Effets sur le cœur : Battements de cœur rapides ou irréguliers; battements du cœur lents	✓	
	Obstruction du gros intestin : colique, constipation, vomissements, troubles du foie	✓	
	Problèmes de circulation dans les doigts et les orteils (maladie de Raynaud)	✓	
	Troubles du foie : Symptômes tels que nausées, vomissements, urine foncée/brune	✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux sans tarder
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
Inconnu	État confusionnel	√	
	Difficulté d'ajustement de la vision lorsqu'on passe d'objets proches à des objets éloignés	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par MINT-CLONIDINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Les comprimés MINT-CLONIDINE devraient être conservés à la température de la pièce, 15 °C – 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Ne pas prendre ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada en :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Ce dépliant a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Date de révision : le 8 mars 2017

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : www.mintpharmaceuticals.com ou en communiquant avec le commanditaire, Mint Pharmaceuticals Inc. au : 1.877.398.9696