

MONOGRAPHIE

LONITEN*

(comprimés de minoxidil, USP)

2,5 mg et 10 mg

Antihypertenseur

Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
23 septembre 2003

N° de contrôle : 130604

Date de révision :
26 avril 2010

* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc. 2010

MONOGRAPHIE

LONITEN*

(comprimés de minoxidil, USP)

(2,5 mg et 10 mg)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LONITEN* (minoxidil) est un vasodilatateur périphérique à action directe, efficace par voie orale. Il fait baisser la tension artérielle systolique et diastolique élevée en diminuant la résistance vasculaire périphérique.

Le minoxidil ne stimule directement ni le cœur ni la réabsorption des électrolytes par les reins. Toutefois, à cause de la dilatation périphérique, il produit une augmentation réflexe du débit cardiaque et de la rétention hydrosodée, ainsi qu'un accroissement de l'activité rénine plasmatique. L'administration simultanée d'un diurétique et d'un bêtabloquant ou d'un autre sympatholytique atténue ces effets indésirables.

Sa résorption par les voies digestives est d'au moins 95 %. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance mère sont atteintes en moins de 1 heure, et chutent rapidement par la suite. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique moyenne est de 4,2 heures. Environ 90 % de la dose administrée sont métabolisés, principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique, à la position N-oxydée du noyau pyrimidique, mais aussi par conversion en d'autres produits polaires.

Les métabolites connus exercent un effet médicamenteux beaucoup moins important que le minoxidil même, et sont tous principalement éliminés dans l'urine. Le minoxidil ne se lie pas aux protéines plasmatiques, et sa clairance rénale correspond au taux de filtration glomérulaire. En l'absence d'activité rénale, le minoxidil et ses métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse, bien que, dans ce cas, l'effet médicamenteux du minoxidil ne soit pas rapidement inversé.

Le degré et la durée de la diminution de la tension artérielle occasionnée par le minoxidil ne sont pas étroitement liés à la concentration plasmatique de ce dernier. Après l'administration d'une dose orale unique, la tension artérielle commence généralement à diminuer en l'espace de 30 minutes; elle atteint un minimum en 2 à 3 heures et reprend son ascension selon une progression arithmétique linéaire d'environ 30 % par jour. L'effet du minoxidil dure environ 72 heures en tout. L'administration prolongée de minoxidil produit un effet maximal sur la tension artérielle dans un intervalle inversement proportionnel à la dose.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

À cause du risque de manifestations indésirables graves, LONITEN (minoxidil) est uniquement indiqué pour le traitement de l'hypertension symptomatique grave ou associée à une lésion des organes cibles et ne pouvant être maîtrisée par des doses thérapeutiques maximales d'un diurétique et de 2 autres antihypertenseurs. L'emploi de ce médicament n'est pas recommandé actuellement contre l'hypertension moins grave, car le rapport risques-bienfaits n'a pas été établi dans un tel contexte.

CONTRE-INDICATIONS

LONITEN (minoxidil) est contre-indiqué en présence de phéochromocytome, car il risque de produire une stimulation réflexe de la sécrétion de catécholamines à partir de la tumeur. Il est également contre-indiqué en cas d'hypertension pulmonaire associée à une sténose mitrale ainsi que chez les patients hypersensibles au minoxidil ou à n'importe quel autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament.

MISES EN GARDE

Rétention hydrosodée; insuffisance cardiaque - L'administration concomitante d'un diurétique adéquat est nécessaire - Pour prévenir la rétention aqueuse et le risque d'insuffisance cardiaque, il faut habituellement associer LONITEN (minoxidil) à un diurétique, et presque toujours à un diurétique de l'anse, et surveiller de près le poids du patient.

Un traitement par LONITEN seul peut causer, en quelques jours, une rétention de plusieurs centaines de milliéquivalents de sodium et d'un volume correspondant d'eau, avec, pour conséquence, une augmentation du volume de liquide plasmatique et interstitiel ainsi qu'un œdème local et généralisé. L'administration d'un diurétique seul ou en association avec un régime hyposodé réduit généralement au minimum la rétention aqueuse. Un œdème réversible s'est tout de même développé chez environ 10 % des patients non dialysés ainsi traités. L'efficacité du diurétique était surtout limitée par la présence d'une insuffisance rénale d'origine morbide. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque préexistante ont parfois vu leur état se détériorer à cause de la rétention aqueuse même si, grâce à la baisse de la tension artérielle (diminution de la postcharge), ils ont été 2 fois plus nombreux à connaître une amélioration plutôt qu'une aggravation de leur état. Il est rarement nécessaire de mettre fin au traitement par LONITEN pour cause de rétention aqueuse réfractaire.

On peut essayer de remédier à la rétention sodique réfractaire, pourvu que le patient soit étroitement surveillé, en interrompant le traitement par LONITEN pendant 1 jour ou 2 et en le reprenant ensuite en association avec un diurétique puissant.

Un traitement concomitant est généralement nécessaire pour prévenir la tachycardie

LONITEN accélère le rythme cardiaque. On peut contrer cet effet, en totalité ou en partie, par l'administration concomitante d'un bêtabloquant ou d'un autre sympatholytique dont il faut établir l'efficacité sur 24 heures. On peut aussi constater, lors du traitement par LONITEN, une aggravation ou l'apparition d'une angine de poitrine à la suite vraisemblablement du besoin accru d'oxygène qui accompagne l'accélération du rythme cardiaque et l'augmentation du débit cardiaque. On peut généralement la prévenir par un blocage sympathique.

Péricardite, épanchement péricardique et tamponade - Bien qu'il n'y ait pas de preuve de relation de cause à effet, des cas de péricardite associée au minoxidil ont été enregistrés à plusieurs reprises.

Un épanchement péricardique, parfois avec tamponade, a été observé chez environ 3 % des patients traités et non dialysés, et particulièrement chez ceux dont la fonction rénale était inadéquate ou compromise. Bien que cet épanchement ait souvent été associé à une maladie du tissu conjonctif, à une urémie, à une insuffisance cardiaque ou à une forte rétention aqueuse, ce n'était pas toujours le cas. Il importe de garder les patients sous étroite surveillance pour déceler tout signe de trouble péricardique, et un examen électrocardiographique s'impose en cas de doute. Il peut s'avérer nécessaire d'appliquer un traitement diurétique plus énergique, d'effectuer une dialyse ou une péricardiocentèse, ou d'avoir recours à la chirurgie. Si l'épanchement persiste, il faut alors songer à cesser le traitement par LONITEN et à recourir à d'autres moyens pour maîtriser l'hypertension et l'état clinique du patient.

Interaction avec la guanéthidine - Bien que LONITEN ne cause pas, en soi, d'hypotension orthostatique, il peut, chez les patients recevant déjà de la guanéthidine, produire de graves effets

orthostatiques. Dans la mesure du possible, il faut interrompre le traitement par la guanéthidine bien avant d'amorcer le traitement par LONITEN. Autrement, il convient de mettre en route le traitement par LONITEN à l'hôpital et y garder le patient jusqu'à la disparition des effets orthostatiques graves ou jusqu'à ce que le patient ait appris à éviter les activités qui les provoquent.

Risques d'abaissement trop rapide de la tension artérielle - Chez les patients très gravement hypertendus, une diminution trop rapide de la tension artérielle, surtout par des agents intraveineux, peut précipiter des accidents vasculaires cérébraux ou un infarctus du myocarde. Même si ces effets indésirables n'ont pu être catégoriquement associés à LONITEN, l'expérience en ce domaine demeure limitée.

Pour les cas d'hypertension maligne, on recommande d'amorcer le traitement par LONITEN à l'hôpital, afin de s'assurer que la tension artérielle s'abaisse au rythme escompté.

Lésions cardiaques chez l'animal - LONITEN a causé, chez l'animal non primate, différents types de lésions myocardiques, ainsi que d'autres effets cardiaques indésirables, dont les suivants : lésions nécrotiques et hémorragiques du myocarde et des muscles papillaires, et hypertrophie et dilatation cardiaques (*voir la rubrique TOXICOLOGIE*). L'expérience sur le minoxidil aidant, il est devenu apparent que les lésions cardiaques observées chez le chien, le porc miniature et d'autres non primates ne se produisent pas chez les humains. En effet, des 242 autopsies pratiquées sur des patients ayant reçu LONITEN en comprimés, seulement 8 ont révélé une affection cardiaque. Dans chacun de ces cas, les conclusions ont révélé que les lésions cardiaques humaines étaient résolument différentes, tant par les éléments individuels que par l'ensemble des altérations, des lésions auriculaires et ventriculaires observées chez l'animal. Sur 224 autopsies de patients n'ayant jamais reçu de comprimés LONITEN, l'affection cardiaque observée, plus particulièrement à la hauteur de l'oreillette droite, comprenait tous les éléments pathologiques observés chez les patients traités par LONITEN. On en a conclu que les éléments cardiaques pathologiques découverts chez les patients hypertendus et traités par LONITEN

n'étaient pas attribuables à l'administration de ce médicament, mais plutôt aux processus morbides communs aux patients de ces 2 études.

PRÉCAUTIONS

Surveiller l'équilibre hydroélectrolytique et le poids corporel (*voir la rubrique MISES EN GARDE : Rétention hydrosodée*).

Demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme d'épanchement péricardique (*voir la rubrique MISES EN GARDE : Péricardite, épanchement péricardique et tamponade*).

LONITEN (minoxidil) provoque fréquemment une hypertrichose (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*), ce qui est particulièrement gênant pour les femmes et les enfants. Il importe donc de bien en informer les patients avant de commencer le traitement par LONITEN.

Lors de l'utilisation concomitante d'un sympatholytique pour prévenir la tachycardie, il faut porter une attention particulière à l'adaptation de la dose du bêtabloquant ou de tout autre sympatholytique afin d'obtenir une efficacité et une innocuité maximales (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Traitement d'association*).

Lors de l'utilisation concomitante d'un diurétique pour prévenir ou traiter la rétention aqueuse, on doit porter une attention particulière à l'adaptation de la dose du diurétique pour assurer une efficacité et une innocuité maximales (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Traitement d'association*).

LONITEN n'a pas été administré à des patients ayant subi un infarctus du myocarde au cours du mois précédent. Il est possible que la réduction de la tension artérielle que l'on obtient avec

LONITEN limite davantage l'irrigation sanguine du myocarde, bien que cet effet puisse être compensé par la diminution du besoin d'oxygène consécutive à la réduction de la tension artérielle.

Une hypersensibilité à LONITEN se manifestant sous forme d'éruption cutanée, et dans de rares cas rares, d'éruption bulleuse ou de syndrome de Stevens-Johnson, a été observée.

Chez les patients dialysés ou atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire les doses de LONITEN. Exercer une surveillance étroite afin de prévenir l'aggravation de l'insuffisance rénale ou une précipitation de l'insuffisance cardiaque.

S'il faut mettre fin au traitement par LONITEN chez un patient qui y répondait bien, cesser l'administration du médicament de façon progressive ou le remplacer par un autre antihypertenseur. De plus, surveiller étroitement la tension artérielle tout au long de la période d'adaptation thérapeutique.

Utilisation chez la femme enceinte : L'innocuité de LONITEN chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des doses de LONITEN 5 fois plus élevées que celles qui sont recommandées chez l'être humain ont donné lieu à une réduction du taux de conception chez les rates et à une plus grande résorption fœtale chez les lapines. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez ces 2 espèces animales. N'employer LONITEN chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Utilisation chez la femme qui allaite : LONITEN est excrété dans le lait humain, selon ce qui a été rapporté. En règle générale, les femmes traitées par LONITEN ne doivent pas allaiter.

Utilisation chez l'enfant : L'emploi de LONITEN chez l'enfant, et particulièrement chez le nourrisson, est encore limité. Les recommandations de la rubrique **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION ne constituent qu'un guide général; il est donc primordial de régler soigneusement la posologie.

Renseignements destinés au patient : Le patient doit être parfaitement conscient de la nécessité de continuer de prendre tous les antihypertenseurs qui lui ont été prescrits, et de la nature des symptômes précurseurs d'une surcharge liquidienne. Une brochure distincte, dont on peut lire le contenu ci-après, est offerte à son intention.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rétention hydrosodée : (*voir la rubrique **MISES EN GARDE** : L'administration concomitante d'un diurétique adéquat est nécessaire*) - Un œdème temporaire est apparu chez 7 % des patients non œdémateux au départ.

Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade (*voir la rubrique **MISES EN GARDE***).

Hypertrichose - Environ 80 % des patients sous LONITEN (minoxidil) développent une pilosité se caractérisant par un allongement, un épaississement et une pigmentation accrue des poils. Cet effet se manifeste de 3 à 6 semaines après le début du traitement et s'observe dans un premier temps au niveau des tempes, entre les sourcils, sur le front ou sur les côtés du visage, à la hauteur des favoris (région latérale supérieure de la joue); plus tard, il se propage au dos, aux bras, aux jambes et au cuir chevelu. Cette hypertrichose cesse avec l'arrêt du traitement, mais il faut attendre de 1 à 6 mois pour un retour à la normale. On n'a découvert aucune anomalie endocrinienne susceptible d'expliquer cette pilosité excessive, ce qui en fait une hypertrichose sans virilisme.

Modifications de l'ECG : Dans environ 60 % des cas, le traitement par LONITEN entraîne, sur l'ECG, un inversement ou une variation de l'amplitude de l'onde T. Il est arrivé, dans de rares cas, qu'une grande amplitude négative de l'onde T ait empiété sur le segment S-T, mais ce dernier n'a

pas été autrement affecté. Ces modifications disparaissent généralement au fil du traitement et l'ECG retourne à l'état préthérapeutique à l'arrêt de LONITEN. Aucun symptôme n'a été associé à ces variations.

Manifestations diverses : Hypersensibilité mammaire, éruption cutanée (*voir la rubrique PRÉCAUTIONS*) et intolérance digestive surviennent dans moins de 1 % des cas.

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire : (a) Effets de l'hémodilution - Diminution initiale d'environ 7 % de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes avec retour aux valeurs préthérapeutiques. De rares cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été signalés. (b) Autres effets - Augmentations variables des phosphatases alcalines sans autre signe d'anomalie hépatique ou osseuse. Augmentation de 6 % en moyenne de la créatinine sérique et augmentation légèrement plus grande de l'azote uréique du sang, avec retour aux valeurs préthérapeutiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Seuls quelques cas de surdosage intentionnel ou accidentel avec LONITEN (minoxidil) ont été rapportés. Une hypotension exagérée survient surtout lors d'un blocage résiduel du système nerveux sympathique (effets similaires à ceux de la guanéthidine lors du blocage alpha-adrénergique) dû au traitement antérieur. Dans ces cas, administrer une solution saline par voie intraveineuse.

Éviter l'emploi de sympathomimétiques comme la norépinéphrine et l'épinéphrine à cause de leur trop grand effet stimulant sur la fonction cardiaque. N'employer la phényléphrine, l'angiotensine II, la vasopressine et la dopamine, qui s'opposent à l'action de LONITEN, que si l'insuffisance de l'irrigation sanguine d'un organe vital ne fait aucun doute.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Patients âgés de plus de 12 ans : La dose initiale recommandée de LONITEN (minoxidil) est de 5 mg par jour, fractionnée en 2 prises. Pour une maîtrise tensionnelle optimale, on peut la porter à 10, à 20, puis ensuite à 40 mg par jour, fractionnés en plusieurs prises, à intervalles d'au moins 3 jours. L'intervalle posologique efficace se situe généralement entre 10 et 40 mg par jour. On peut, dans certains cas, essayer d'augmenter la dose jusqu'à concurrence de 100 mg par jour, mais il faut être conscient du risque d'accroissement de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables.

Enfants âgés de moins de 12 ans : La dose initiale recommandée de LONITEN est de 0,2 mg/kg/jour, fractionnée en 2 prises. Elle peut être augmentée par paliers de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour, à intervalles d'au moins 3 jours, jusqu'à l'obtention d'une maîtrise tensionnelle optimale. L'intervalle posologique efficace se situe généralement entre 0,25 et 1 mg/kg/jour. La dose maximale recommandée est de 50 mg/jour.

Fréquence des réglages posologiques : Il faut adapter soigneusement la dose en fonction de la réponse du patient. Normalement, les intervalles entre les réglages posologiques doivent être d'au moins 3 jours, étant donné que le plein effet d'une dose donnée met un minimum de 3 jours à se manifester.

Pour obtenir un effet plus rapide, on peut administrer une dose de 5 mg toutes les 6 heures au patient hospitalisé et faisant l'objet d'une surveillance étroite (*voir la rubrique MISES EN GARDE*).

Fréquence d'administration : Durant le traitement par LONITEN, les fluctuations quotidiennes de la tension artérielle sont directement proportionnelles à l'amplitude de la réduction de la tension. Une fois la cible tensionnelle atteinte, on peut essayer de passer de 2 à 1 prise par jour chez les

patients ayant nécessité une réduction de la tension diastolique de moins de 30 mmHg. Une réduction de la tension diastolique en décubitus de plus de 30 mmHg exige une posologie biquotidienne.

Traitement d'association

Diurétiques : Pour prévenir la rétention aqueuse et le risque d'insuffisance cardiaque, il faut administrer LONITEN en association avec un diurétique de l'anse, lorsque l'équilibre hydrosodé est maintenu par la fonction rénale. Des diurétiques ont été administrés aux doses suivantes lors de la mise en route d'un traitement par LONITEN : hydrochlorothiazide (50 mg, 2 f.p.j.) ou autres diurétiques thiazidiques à doses efficaces équivalentes; chlorthalidone (50 à 100 mg, 1 f.p.j.); furosémide (40 mg, 2 f.p.j.)

Si la rétention hydrosodée entraîne un gain pondéral de plus de 2 kg, remplacer le diurétique par du furosémide. Si le patient prend déjà ce médicament, en augmenter la dose au besoin. Il est rare qu'une rétention aqueuse réfractaire nécessite la cessation du traitement par LONITEN. Pourvu que le patient fasse l'objet d'une surveillance médicale stricte, il est possible de corriger la rétention aqueuse réfractaire en interrompant l'administration de LONITEN pendant 1 jour ou 2, pour la reprendre ensuite en association avec un diurétique puissant.

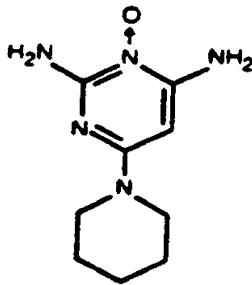
Pour maintenir l'équilibre hydrosodé chez les patients dialysés prenant un diurétique, en plus de LONITEN, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du diurétique ou d'augmenter la fréquence ou la durée de la dialyse.

Sympatholytiques : Le meilleur choix pour inhiber le système nerveux sympathique est un bêtabloquant équivalant à une dose pour adulte de 80 à 160 mg/jour de propranolol. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires si un traitement préalable par des bêtabloquants entraîne une augmentation du rythme cardiaque de plus de 20 battements par minute, ou si

l'administration simultanée de LONITEN et d'un bêtabloquant produit une accélération de plus de 10 battements par minute.

Si les bêtabloquants sont contre-indiqués, utiliser plutôt le méthyldopa à la dose de 250 à 750 mg, 2 f.p.j. Étant donné son délai d'action, il faut en commencer l'administration au moins 24 heures avant le début du traitement par LONITEN. D'après les essais cliniques limités effectués sur la clonidine, celle-ci peut aussi être employée pour prévenir la tachycardie produite par LONITEN; la posologie habituelle est de 0,1 à 0,2 mg, 2 f.p.j.

Les sympatholytiques ne préviennent pas complètement l'accroissement du rythme cardiaque produit par LONITEN, mais permettent généralement d'éviter la tachycardie. Les patients recevant un bêtabloquant avant le début du traitement par LONITEN affichent presque toujours une bradycardie. On peut donc s'attendre que l'ajout de LONITEN fasse augmenter la fréquence cardiaque jusqu'aux alentours de la normale. L'administration initiale simultanée de LONITEN et d'un bêtabloquant (ou autre sympatholytique) modifie généralement peu la fréquence cardiaque à cause de l'action opposée qu'exercent ces agents sur le cœur.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**Substance médicamenteuse :****Dénomination commune :** Minoxidil**Dénomination chimique :** 3-oxyde de 6-(pipéridin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine**Formule développée :****Poids moléculaire :** 209,25**Formule moléculaire :** C₉H₁₅N₅O**Description :**

Solide cristallin blanc ou blanchâtre, inodore, soluble dans l'eau jusqu'à concurrence d'environ 2 mg/mL. Il est aisément soluble dans le propylène glycol ou l'éthanol et quasiment insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate d'éthyle. Son point de fusion se situe à 248 °C, son pKa est

de 4,6, son log P est de 0,6 (coefficient de répartition octane/eau), et son pH en solution aqueuse est de 7,0 (en raison de sa très faible solubilité dans l'eau).

Stabilité et conservation :

LONITEN doit être conservé à la température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION

LONITEN est offert en flacons de 100 comprimés dosés à 2,5 et à 10 mg.

Loniten à 2,5 mg : le comprimé est sécable, de forme ronde et de couleur blanche et porte les inscriptions « U » et « 121 » d'un côté et « 2½ » de l'autre; il contient 2,5 mg de minoxidil.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium.

Loniten à 10 mg : le comprimé est sécable, de forme ronde et de couleur blanche et porte les inscriptions « U » et « 137 » d'un côté et « 10 » de l'autre; il contient 10 mg de minoxidil.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Les comprimés LONITEN renferment du minoxidil, un puissant médicament servant au traitement de l'hypertension artérielle (*haute pression*). On le prend avec d'autres médicaments pour traiter l'hypertension grave et difficile à maîtriser.

Assurez-vous de prendre tous vos médicaments contre l'hypertension selon les directives de votre médecin. Ce dernier devra vous voir régulièrement pendant votre traitement par LONITEN. Veillez à vous présenter à tous vos rendez-vous et à en prendre un nouveau chaque fois que vous devez en manquer un. N'arrêtez pas de prendre LONITEN, à moins que le médecin ne vous le demande expressément. Ne donnez jamais vos médicaments à d'autres personnes.

Qu'est-ce que LONITEN?

Les comprimés LONITEN renferment du minoxidil, un puissant médicament qui abaisse la tension artérielle. Il agit en relâchant et en dilatant certains petits vaisseaux sanguins, de telle sorte que le sang puisse y circuler plus facilement.

Qui doit prendre LONITEN?

De nombreuses personnes souffrent d'hypertension artérielle, mais la plupart d'entre elles n'ont pas besoin de LONITEN. LONITEN ne doit être pris que si le médecin juge que :

1. l'hypertension est grave;
2. l'hypertension cause, ou risque de causer, des dommages aux principaux organes;
3. les autres médicaments ne donnent pas de résultats satisfaisants ou ont des effets indésirables très inconfortables.

LONITEN se prend uniquement sur prescription du médecin. Ne donnez jamais vos comprimés LONITEN ni d'autres médicaments contre l'hypertension à un parent ou à un ami.

Grossesse : LONITEN peut parfois être prescrit aux femmes enceintes ou à celles qui comptent le devenir. Toutefois, sa sûreté au cours de la grossesse n'a pas encore été établie. Si vous êtes enceinte ou que vous comptez le devenir, ne manquez pas d'en avertir votre médecin.

Comment faut-il prendre LONITEN?

Le médecin prescrit d'ordinaire 2 autres médicaments en plus de LONITEN. Ces médicaments ont pour but d'abaisser la tension artérielle et d'empêcher certains des effets indésirables de LONITEN.

Souvent, lorsqu'un médicament comme LONITEN fait baisser la tension artérielle, l'organisme s'efforce de la faire revenir au niveau initial, donc à un niveau plus élevé, en retenant l'eau et le sel (pour qu'il y ait plus de liquide en circulation) et en accélérant le rythme du cœur. C'est pourquoi le médecin doit généralement prescrire, en plus de LONITEN, un médicament qui élimine l'excès d'eau et de sel et un autre qui ralentit le rythme du cœur.

Suivez les instructions du médecin à la lettre et prenez, chaque jour, les quantités prescrites de chaque médicament. Ces médicaments ont pour but d'abaisser votre tension artérielle et de réduire les effets indésirables que vous pourriez autrement ressentir.

Prenez les comprimés LONITEN avec de l'eau ou une autre boisson, soit à l'heure des repas, soit entre les repas. La teneur (2,5 mg ou 10 mg) est indiquée sur chaque comprimé LONITEN.

Portez une attention particulière à l'inscription figurant sur les comprimés pour être certain de prendre la bonne teneur. Le médecin peut vous prescrire un demi-comprimé au lieu d'un comprimé entier; comme les comprimés sont rainurés, il vous sera facile de les diviser en deux.

Il se peut que vous ayez à voir votre médecin souvent, au début de votre traitement par LONITEN, pour lui permettre de régler la dose. Prenez tous vos médicaments suivant les recommandations de votre médecin et ne sautez surtout pas de doses. Si vous oubliez de prendre une dose de LONITEN, attendez jusqu'à l'heure de la dose suivante et reprenez alors votre horaire habituel. N'arrêtez pas de prendre les comprimés LONITEN, ou n'importe quel autre médicament contre l'hypertension artérielle, sans d'abord consulter votre médecin. Il est très important d'avertir tout autre médecin appelé à vous traiter ou à vous examiner que vous prenez LONITEN ou d'autres médicaments contre l'hypertension.

EFFETS À SURVEILLER

Vous pouvez, même si vous prenez tous les médicaments comme il faut, éprouver des effets secondaires. Appelez immédiatement votre médecin si vous constatez un des effets suivants, car il peut devoir modifier votre traitement.

1. Augmentation du rythme cardiaque :
Pour connaître votre rythme cardiaque, mesurez votre pouls au repos. S'il a augmenté de plus de 20 battements par minute, appelez le médecin. Demandez-lui à quelle fréquence vous devez mesurer votre pouls.

2. Prise de poids :
Pesez-vous tous les jours. Si vous prenez rapidement 5 livres ou plus (au moins 2 kg), ou si vous avez le visage boursoufflé, les mains, les chevilles ou la région abdominale enflées, cela peut vouloir dire que vous retenez de l'eau, et vous devez en informer votre médecin. Un gain de poids de 2 à 3 livres (1 à 1,5 kg) se produit souvent au début du traitement, mais peut disparaître par la suite.

3. Appelez aussi le médecin si vous constatez les effets suivants :
- a) difficulté à respirer, surtout en position couchée;
 - b) douleur (ou douleur plus intense) dans la poitrine, le bras ou l'épaule, ou signes d'une grave indigestion;
 - c) étourdissements, vertiges ou évanouissement.

Pousse des poils : De 3 à 6 semaines après le début du traitement par LONITEN, quelque 8 patients sur 10 ont constaté que les poils sur certaines parties de leur corps avaient foncé ou allongé. Des poils peuvent d'abord apparaître sur le front et les tempes, entre les sourcils, ou sur le haut des joues. Ils peuvent plus tard gagner le dos, les bras ou le crâne. Si cette pilosité excessive peut passer inaperçue chez certains, elle est souvent gênante pour les femmes et les enfants; utilisez alors une crème dépilatoire ou un rasoir. Cet effet n'est pas permanent et disparaît de 1 à 6 mois après la cessation du traitement par LONITEN. N'arrêtez toutefois pas le traitement sans d'abord consulter votre médecin.

Quelques patients se sont plaints d'une éruption cutanée ou d'une hypersensibilité des seins avec LONITEN, mais de telles manifestations restent rares.

PHARMACOLOGIE

Études chez l'animal

L'administration orale de minoxidil à des rats, à des chiens, à des singes et à des porcs miniatures a produit une baisse liée à la dose de la tension artérielle moyenne. Le délai d'action était de 2 heures (quelle que soit la voie d'administration), et l'effet s'est maintenu à son quasi maximum pendant plus de 24 heures.

Le minoxidil diminue la résistance des muscles lisses vasculaires à l'écoulement sanguin. Cet effet semble être direct, car il n'a pas été inhibé par les bloqueurs bêta-adrénergiques, cholinergiques ou histaminergiques, ni par la suppression de la sensibilité rachidienne obtenue par rachianesthésie supérieure. Chez le chien, les vaisseaux sont restés sensibles à l'action vasoconstrictrice de la norépinéphrine, de l'angiotensine II et de la vasopressine, ainsi qu'à l'action vasodilatatrice de l'acétylcholine, de l'histamine, du trinitrate de glycéryle et de l'isoprotérénol.

Le minoxidil a augmenté l'apport sanguin, mesuré chez le chien par microsphères radiomarquées, de 8 à 11 fois en ce qui concerne le myocarde et de 60 à 70 % en ce qui concerne la peau, les muscles squelettiques, le pancréas et l'appareil digestif; l'irrigation sanguine des surrénales, des reins, de la rate, du foie et du système nerveux central est demeurée inchangée. La résistance vasculaire a été réduite dans tous les tissus étudiés, sauf le foie.

Chez le chien intact, le minoxidil a augmenté de façon importante le débit et la fréquence cardiaques ainsi que la force contractile du myocarde (dp/dt ventriculaire gauche), en plus d'avoir diminué la résistance périphérique totale. Ces altérations de la fonction cardiaque ne semblent pas être un effet direct.

Le blocage ganglionnaire a augmenté la tonicité des nerfs sympathiques, ce qui s'est manifesté par une augmentation de l'excrétion urinaire de noradrénaline et une plus grande diminution de la tension artérielle, mais l'activité sympathique n'était pas seule responsable de l'augmentation de la fréquence et du débit cardiaques. La stimulation prolongée des nerfs du sinus carotidien ou le blocage ganglionnaire ont plus efficacement prévenu l'hyperactivité cardiaque associée au minoxidil, ce qui suggère que la perte du tonus vagal est fortement responsable des altérations cardiaques.

Le minoxidil a causé une très forte baisse de l'excrétion rénale de sodium et d'eau chez le rat et le chien, mais il n'a produit aucun effet significatif sur l'hémodynamique du rein.

Chez l'animal soumis à un traitement au long cours, après une expansion du total de sodium échangeable d'environ 15 %, l'équilibre hydrosodé s'est rétabli, mais à un plus grand volume de liquide extracellulaire. L'hypersécrétion de minéralocorticoïdes, constatée lors du traitement par le minoxidil, n'explique pas cette rétention sodée. En outre, la clairance de sodium augmentait lorsque le minoxidil était administré directement dans l'artère rénale, ce qui veut dire que l'activation directe du transport de réabsorption des électrolytes dans les reins n'explique pas le phénomène de rétention. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide a diminué la rétention hydrosodée et l'expansion du volume de liquide extracellulaire dues au minoxidil.

Chez le rat, des doses de 1,5 mg/kg ont augmenté la concentration du glucose plasmatique. Sauf à très fortes doses (100 mg/kg), le minoxidil n'a pas altéré l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

<u>ESPÈCE ANIMALE</u>	<u>VOIE D'ADMINISTRATION</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	orale	2457
	intrapéritonéale	1001
	intraveineuse	51
Rat	orale	1321
	intrapéritonéale	759
	intraveineuse	49

Signes de toxicité : Dépression du SNC et congestion pulmonaire aiguë.

La DL₅₀ n'a pas été sensiblement altérée par l'administration concomitante de prednisone et de globuline antithymocytaire, d'hydrochlorothiazide et de propranolol, ou de digoxine et de furosémide.

Études de toxicité subaiguë et chronique

Études de 3 jours (rat, chien)

Pendant 3 jours, on a administré, à des rats et à des chiens, des doses quotidiennes orales de minoxidil pouvant atteindre 100 et 10 mg/kg, respectivement. On a constaté, chez le rat, une légère augmentation, liée à la dose, du nombre de mitoses des hépatocytes. On a observé, chez le chien beagle, des infiltrations cellulaires dans l'épicarde et le myocarde, une hypertrophie et une

hyperplasie des cellules mésothéliales, de petites hémorragies en foyer et des lésions myocardiques de l'oreillette aux doses de 1 et de 10 mg/kg, mais ces phénomènes étaient plus fréquents et plus prononcés à la dose plus élevée. Chez le chien bâtard, il y a eu des hémorragies sous-épicaudiques minimales voire légères dans l'oreillette et (ou) l'auricule droites, ce qui peut être le signe avant-coureur de lésions de l'oreillette droite, comme on l'a constaté dans les études à plus long terme.

Études de 1 mois (singe, chien, porc miniature et rat)

Les différentes espèces ont reçu du minoxidil par voie orale aux doses suivantes : 20 mg/kg/jour pour le singe; 0,5 et 1 mg/kg/jour, puis 20 et 100 mg/kg/jour pour le chien; 20 mg/kg/jour pour le porc miniature; et 300 mg/kg/jour pour le rat. On a observé une hypertrophie cardiaque macroscopique chez le singe (une même dose du métabolite 4-OH du minoxidil n'a pas produit d'effet). Chez le chien, des lésions de l'oreillette et (ou) de l'auricule droites ont été constatées à toutes les doses. Une atrophie et (ou) une dégénérescence locales des cellules myocardiques ont été rapportées à des doses d'à peine 1 mg/kg/jour. La dose de 20 mg/kg ainsi que celle du métabolite 4-OH ont toutes deux causé des lésions dégénératives de l'auricule droite du cœur. Les chiens ayant reçu la forte dose sont tous morts, probablement à cause d'altérations profondes de l'équilibre électrolytique. Chez le porc miniature, la tension artérielle avait baissée, le rythme cardiaque s'était accéléré et le volume total d'eau ainsi que le total de sodium échangeable avaient augmenté; on a également observé une hypertrophie cardiaque. Chez le rat, on a constaté une répression du gain pondéral, une diminution de la consommation de nourriture, une diminution du taux des érythrocytes, une augmentation du poids du foie et du cœur, des signes d'hypertrophie cardiaque et un déséquilibre électrolytique.

Études de 1 an (rat, singe, chien)

Les différentes espèces ont reçu du minoxidil par voie orale aux doses suivantes : 10, 30 et 100 mg/kg/jour pour le rat; 3,5, 7 et 14 mg/kg/jour pour le singe; et 3, 10 et 30 mg/kg/jour pour

le chien. Chez le rat, une répression du gain pondéral est survenue à la dose de 100 mg/kg/jour et une augmentation, liée à la dose, du poids du foie, des reins, des surrénales et du cœur a été observée. Chez le singe, une femelle atteinte de glomérulonéphrite chronique ayant reçu la dose la plus élevée est morte d'insuffisance cardiaque; le minoxidil en est sans doute partiellement responsable à cause de la rétention hydrosodée qu'il provoque. Chez le chien, des lésions dégénératives de l'auricule droite du cœur ont été découvertes à toutes les doses; des signes d'un déséquilibre chronique des électrolytes ont été notés chez les chiens exposés à la dose la plus élevée.

Étude de 22 mois (rat)

Administrées par voie orale à des rats, des doses de 3, de 10 et de 30 mg/kg/jour de minoxidil ont causé, chez les animaux ayant reçu la plus forte dose, une augmentation pondérale du cœur.

Aucun signe de carcinogénicité n'était apparent.

Études sur les interactions médicamenteuses

On n'a observé aucun signe de variation de la toxicité lorsque le minoxidil a été administré de concert avec : (a) de l'hydrochlorothiazide et du propranolol à des rats et des singes pendant un maximum de 1 mois et (b) du furosémide et de la digoxine à des rats pendant 1 mois.

L'hydrochlorothiazide, administré chez le singe pendant 1 mois, a partiellement réduit l'augmentation du poids du cœur et du total de sodium échangeable due au minoxidil.

Résumé des lésions cardiaques chez l'animal

a) Lésion auriculaire chez le chien :

L'administration de doses orales de 0,5 mg/kg durant une période allant de plusieurs jours à un mois ou plus a causé une lésion hémorragique macroscopique à l'oreillette droite chez le chien.

Les cellules myocardiques étaient remplacées par des fibroblastes et des angioblastes prolifératifs; on a noté une phagocytose ainsi qu'un dépôt d'hémosidérine dans les macrophages.

b) **Lésion des muscles papillaires** :

Chez le chien, le rat et le porc miniature, un traitement de quelques jours a produit une nécrose des muscles papillaires et, dans certains cas, une nécrose des régions sous-endocardiques du ventricule gauche; le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques en a diminué la fréquence et la gravité.

c) **Lésions hémorragiques** :

Des lésions hémorragiques ont été observées dans l'épicarde, l'endocarde et la paroi des petites artères et artérioles coronaires des chiens ayant subi un bref traitement au minoxidil. Des lésions hémorragiques de l'auricule gauche ont été constatées chez le porc miniature.

La poursuite du traitement à plus long terme chez le rat, le chien et le singe a révélé une hypertrophie cardiaque, et, chez le rat seulement, une dilatation cardiaque. Chez le singe, l'hydrochlorothiazide a partiellement inversé l'augmentation pondérale du cœur.

Études sur la reproduction

On a administré à des rats mâles des doses orales de 3 ou de 10 mg/kg/jour de minoxidil au cours des 60 jours ayant précédé la reproduction et durant les 14 jours que dure cette dernière. Les femelles ont reçu les mêmes doses orales pendant les 14 jours ayant précédé la reproduction, ainsi qu'au cours de la période de reproduction et tout au long de la gestation. On a constaté une baisse du taux de conception, mais aucune augmentation de la fréquence de résorption fœtale chez les femelles traitées. On a noté une diminution significative du nombre moyen de nouveau-nés vivants, par portée, chez les animaux des 2 groupes de traitement, mais le poids des

ratons vivants provenant des femelles traitées était beaucoup plus élevé que celui de la progéniture des animaux témoins.

L'administration, par voie orale, de 3 et de 10 mg/kg/jour de minoxidil à des rates (du 6^e au 15^e jour de la gestation) et à des lapines (du 6^e au 18^e jour de la gestation) n'a produit aucun effet tératogène. Il y a eu une plus grande résorption fœtale chez les lapines. Les mêmes doses, administrées aux rates du 15^e jour de la gestation jusqu'au sevrage des petits, après 21 jours, n'ont pas affecté les différents paramètres de la gestation, de la parturition et de la lactation.

Lorsqu'une suspension de minoxidil a été administrée par voie sous-cutanée à des rates gravides aux doses de 0, de 1, de 11 et de 120 mg/kg, aucune altération tératogène n'a été observée chez les fœtus des rates ayant reçu les doses de 0, de 1 et de 11 mg/kg de minoxidil. Une augmentation de la mortalité fœtale, de la mortinatalité, ainsi que du nombre de malformations externes, d'anomalies et de variations squelettiques a été observée à la dose de 120 mg/kg. Cette dose a également provoqué une diminution du gain pondéral de la mère et de la prise alimentaire, ce qui signifierait que les effets observés sur les fœtus pourraient résulter d'une toxicité maternelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bryan RK, Hoobler SW, Rosenweig J, Weller JM. Effect of Minoxidil on blood pressure and hemodynamics in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1977;39:796.
2. Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J. Minoxidil in resistant hypertension. *Lancet* 1977;515.
3. Dormois JC, Young JL, Nies A. Minoxidil in severe hypertension: Value when conventional drugs have failed. *Am Heart J* 1976;90:360.
4. Ducharme DW, Freyburger WA, Graham BE, Carlson RG. Pharmacologic properties of minoxidil: a new hypotensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:662.
5. Klotman PE, Grim CE, Weinberger MH, Judson WE. The effect of minoxidil on pulmonary and systemic hemodynamics in hypertensive man. *Circulation* 1977;55:294.
6. Mitchell HC, Pettinger WA. Long-term treatment of refractory hypertensive patients with Minoxidil. *JAMA* 1978;239:2131.
7. Mutterperl RE, Diamond FB, Lowenthal DT. Long-term effects of minoxidil in the treatment of malignant hypertension in chronic renal failure. *J Clin Pharmacol* 1976;16(10):498.
8. Nawar T, Nolin L, Plante GE, Caron C, Monthambault P. Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil. *CMAJ* 1977;19:1178.
9. O'Mally K, and McNay JL. A method for achieving blood pressure control expeditiously with oral minoxidil. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:39.
10. Pennisi AJ, Singen BH, Ettenger RB, Hanson V, Fine RN. Minoxidil therapy in children with severe hypertension. *J Pediatr* 1977;90:813.
11. Pettinger WA, Mitchell HC. Minoxidil - an alternative to nephrectomy for refractory hypertension. *N Engl J Med* 1973;289:167.
12. Shen D, O'Mally K, Gibaldi M, McNay JL. Pharmacodynamics of minoxidil as a guide for individualizing dosage regimens in hypertension. *Clin Pharmacol Res* 1975;17:593.
13. Sinaiko AR, Mirkin BL. Management of severe childhood hypertension with minoxidil: A controlled clinical study. *J Pediatr* 1977;91:138.

14. Zins GR. Alterations in renal function during vasodilator therapy. *Recent Advances in renal physiology and pharmacology*. University Park Press Baltimore 1974;165.