

MONOGRAPHIE

Pr **MYLAN-DOXAZOSIN**

(Comprimés de doxazosine, Norme du fabricant)

1 mg, 2 mg et 4 mg doxazosine (sous forme de mésylate doxazosine)

Antihypertenseur

Traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
Canada
M8Z 2S6

Date de révision:
16 mai 2013

Numéro de contrôle : 161276

MONOGRAPHIE

Pr MYLAN-DOXAZOSIN

(Comprimés de doxazosine, Norme du fabricant)

1 mg, à 2 mg et à 4 mg
Doxazosine (sous forme de mésylate doxazosine)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

Traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action de mésylate de doxazosine repose sur le blocage sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques postjonctionnels et postsynaptiques du sous-type α_1 .

Pharmacodynamie

Hypertension

L'administration de mésylate de doxazosine entraîne une diminution de la résistance vasculaire générale. Chez les hypertendus, la modification du débit cardiaque est minime. Les réductions maximales de la tension artérielle apparaissent généralement 2 à 6 heures après l'administration et sont associées à une faible accélération de la fréquence cardiaque en station debout. Le mésylate de doxazosine exerce un effet plus marqué sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque en position debout. On n'a pas observé de tolérance médicamenteuse en contexte de traitement prolongé.

Les tensions artérielles systolique et diastolique sont abaissées aussi bien en décubitus qu'en station debout. Lors d'essais cliniques, les réponses obtenues pour la tension artérielle ont été mesurées à la fin de l'intervalle posologique (24 heures), la diminution habituellement constatée en décubitus étant de 6 à 11 mmHg pour la tension systolique et de 5 à 9 mmHg pour la tension diastolique. En orthostatisme, la réponse au traitement a eu tendance à dépasser ces chiffres de 3 à 5 mmHg. Les effets maximaux sur la tension artérielle (1 à 6 heures) étaient supérieurs de 50 à 75 % environ (c.-à-d. que les valeurs minimales représentaient de 55 à 70 % de l'effet maximal), les différences les plus marquées entre valeurs maximales et valeurs minimales étant observées pour la tension systolique. On n'a pas relevé de différence apparente sur le plan de la tension

artérielle entre les sujets de race blanche et les sujets de race noire, ni entre les patients âgés de plus de 65 ans et ceux de moins de 65 ans.

Lors d'études cliniques comparatives, des patients en majorité normocholestérolémiques recevant du mésylate de doxazosine ont accusé une réduction faible, mais statistiquement significative, de leur taux sérique de cholestérol total (2,7 %) et de cholestérol LDL (4,3 %), ainsi qu'une augmentation du rapport C-HDL/cholestérol total (4,3 %) comparativement au groupe placebo. On n'a constaté aucune variation significative en ce qui concerne les taux des lipoprotéines de haute densité et des triglycérides par rapport au groupe placebo.

Hyperplasie bénigne de la prostate

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une cause fréquente d'obstacle à l'écoulement urinaire chez les hommes âgés. Une HBP grave peut mener à la rétention urinaire et à une atteinte rénale. Les symptômes et la réduction du débit urinaire associés à l'HBP dépendent d'un élément statique et d'un élément dynamique. L'élément statique est lié à l'augmentation du volume de la prostate causée, en partie, par la prolifération des cellules musculaires lisses du stroma prostatique.

Toutefois, il n'y a pas de corrélation directe entre la gravité des symptômes de l'HBP, le degré d'obstruction urétrale et le volume de la prostate. L'élément dynamique de l'HBP est associé à une intensification du tonus musculaire lisse de la prostate et du col de la vessie. Le tonus dans cette zone est réglé par les récepteurs α_1 -adrénergiques présents en grandes quantités dans le stroma prostatique, la capsule prostatique et le col de la vessie. Le blocage des récepteurs α_1 diminue la résistance urétrale et peut soulager les symptômes d'obstruction et d'HBP. Au cours d'études comparatives de courte durée, le placebo a aussi produit un effet important et parfois même remarquable chez 30 à 70 % des patients atteints d'HBP symptomatique.

Les symptômes peuvent s'atténuer ou disparaître sans traitement chez environ 20 % des patients.

La doxazosine s'oppose aux contractions produites *in vitro* par la phényléphrine dans la prostate de l'homme. La doxazosine a une grande affinité pour les récepteurs adrénérgiques du sous-type α_{1A} que l'on croit être le type fonctionnel prédominant dans la prostate.

On croit que l'effet du mésylate de doxazosine dans l'HBP résulte du blocage sélectif des récepteurs α_{1A} -adrénergiques situés dans le stroma musculaire prostatique, la capsule prostatique et le col de la vessie. Cet effet amène le soulagement de l'obstruction urinaire et des symptômes associés à l'HBP.

L'efficacité du mésylate de doxazosine a été évaluée dans des essais cliniques comparatifs chez plus de 900 patients. Dans deux études, le mésylate de doxazosine administré à raison de 4 à 8 mg une fois par jour a nettement amélioré le débit urinaire maximal de 2,3 à 3,3 mL/s (placebo : 0,1 à 0,7 mL/s).

Des améliorations significatives ont été habituellement notées moins de deux semaines après le début du traitement par le mésylate de doxazosine, et une proportion beaucoup plus grande de

patients (32 à 42 %) ont présenté des améliorations du débit urinaire maximal ≥ 3 mL/s (placebo : 13 à 17 %). Le débit moyen s'est aussi amélioré avec le mésylate de doxazosine (1,3 à 2,1 mL/s par rapport à 0,2 à 0,3 mL/s pour le placebo). Le mésylate de doxazosine a aussi nettement soulagé les symptômes d'obstruction et d'irritation associés à l'HBP.

Le recours à des techniques urodynamiques invasives dans un essai clinique comparatif chez 43 patients atteints d'HBP a permis de constater que le mésylate de doxazosine à raison de 2 mg a amélioré le débit urinaire maximal de 3,4 mL/s et réduit la résistance urétrale de 7,5 à 13,5 cmH₂O contre 0,6 mL/s et 3,3 cmH₂O pour le placebo.

Dans un essai comparatif de 29 semaines chez 100 patients atteints d'HBP, le mésylate de doxazosine s'est révélé nettement plus efficace que le placebo pour améliorer le débit urinaire et diminuer les symptômes de l'HBP; l'effet s'est maintenu pendant tout le traitement. Au cours d'études ouvertes, on n'a observé aucune tolérance à l'effet du mésylate de doxazosine sur les paramètres urodynamiques ni sur la symptomatologie de l'HBP chez les patients traités pendant des périodes allant jusqu'à 4 ans.

Parmi les patients atteints d'HBP et traités par le mésylate de doxazosine, les hypertendus comme les normotendus ont montré des améliorations statistiquement significatives des paramètres urodynamiques et de la symptomatologie par comparaison aux patients sous placebo.

Pharmacocinétique

Après l'administration orale de doses thérapeutiques de mésylate de doxazosine, le pic de concentration sanguine est atteint en deux heures environ. La biodisponibilité est d'environ 65 %. L'effet des aliments sur la biodisponibilité est nul ou négligeable.

Le taux de liaison du médicament circulant aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'élimination plasmatique est biphasique, et la demi-vie d'élimination terminale est de 22 heures environ. Comme le laisse supposer la demi-vie d'élimination terminale, il y a accumulation de doxazosine dans le plasma après que l'état d'équilibre a été atteint.

Durant une étude portant sur des patients âgés hypertendus, les paramètres pharmacocinétiques de la doxazosine à l'état d'équilibre étaient comparables à ceux observés lors d'une étude antérieure portant sur des sujets jeunes et des sujets âgés en bonne santé ayant reçu une dose orale unique de mésylate de doxazosine.

Dans une étude avec permutation portant sur 24 patients normotendus, les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité de la doxazosine étaient semblables, que la dose ait été prise le matin ou le soir. Par conséquent, on peut administrer la mésylate de doxazosine en une dose unique, le matin ou le soir (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le mésylate de doxazosine est largement métabolisé, essentiellement par O-déméthylation du noyau quinazoline ou par hydroxylation du groupement benzodioxane. L'excrétion se fait principalement dans les fèces; la dose est excrétée à raison de 9 % dans l'urine sous forme de

doxazosine (< 0,5 %) ou de ses métabolites. Moins de 5 % du produit est excrété sous forme inchangée, principalement dans les fèces.

Le sort du mésylate de doxazosine est le même chez les patients souffrant d'insuffisance rénale que chez les personnes dont la fonction rénale est normale. On ne dispose que de données limitées sur l'utilisation du mésylate de doxazosine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et sur les effets de médicaments connus pour influencer sur la biotransformation hépatique (p. ex., la cimétidine) (*voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique*).

Une étude de biodisponibilité à répartition aléatoire et de type croisée avec permutation de traitement a été menée auprès de volontaires normaux en santé de sexe masculin (n =28) afin de comparer MYLAN-DOXAZOSIN en comprimé dosé à 2 mg au produit de référence canadien CARDURA-2® (Astra Pharma Inc., Canada) sous à jeun conditions. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYLAN-DOXAZOSIN et CARDURA-2® sont présentées ci-dessous:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

DOXAZOSIN (1×2 mg) D'après des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
PARAMÈTRE	TEST*	RÉFÉRENCE †	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES EN %	INTERVALLE DE CONFIANCE DE 90 %
ASC _T (pg.hr/mL)	187096.92 199720.5 (35.0)	195938.70 207569.4 (32.9)	95.5 -	91.1% - 100.1%
ASC ₀₋₇₂ (pg.hr/mL)	187935.15 200236.0 (34.6)	196606.79 208174.4 (32.8)	95.6 -	91.3% - 100.1%
ASC _I (pg.hr/mL)	193504.69 206991.0 (35.7)	203083.94 215730.5 (33.8)	95.3 -	90.9% - 99.8%
C _{max} (pg/mL)	13118.12 13685.403 (30.0)	13304.51 13717.217 (24.5)	98.6 -	93.0% - 104.6%
T _{max} [§] (h)	2.619 (43.0)	2.325 (52.2)	N/A	N/A
T _{1/2} (h)	14.463 (19.4)	14.625 (18.4)	N/A	N/A

* Mylan Pharmaceuticals ULC (autrefois Genpharm ULC), Toronto, Ontario

† Distribué par Astra Pharma Inc. (Mississauga, Ontario, Canada). Fabriqué par Pfizer Canada Inc. (Kirkland, Québec, Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

|| Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Il est employé dans le cadre d'un programme thérapeutique global en association avec un diurétique thiazidique et/ou d'autres agents antihypertensifs, au besoin, pour obtenir la réponse souhaitée chez le patient.

MYLAN-DOXAZOSIN peut être essayé en monothérapie lorsque le traitement avec d'autres médicaments a provoqué des réactions indésirables ou n'est pas approprié.

Hyperplasie bénigne de la prostate

MYLAN-DOXAZOSIN est aussi indiqué pour le traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Son début d'action est rapide, et il procure des améliorations du débit maximal et des symptômes 1 à 2 semaines après le début du traitement. Ces effets se sont maintenus pendant toute l'étude (jusqu'à 4 ans). MYLAN-DOXAZOSIN peut être utilisé chez les patients atteints d'HBP, qu'ils soient hypertendus ou normotendus. Même si la réduction de la tension artérielle chez les patients normotendus atteints d'HBP est sans importance sur le plan clinique, les patients atteints d'hypertension et d'HBP peuvent être traités efficacement pour ces deux maladies avec de la doxazosine en monothérapie (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les schémas posologiques*).

Les symptômes d'un certain nombre d'états cliniques peuvent ressembler à ceux de l'HBP (p. ex., rétrécissement de l'urètre, rétrécissement du col de la vessie, calculs urinaires, dysfonction vésicale neurogène consécutive au diabète, au parkinsonisme, etc.). Il faut écarter ces possibilités avant de commencer le traitement par la doxazosine.

CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une sensibilité connue à MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) ou aux quinazolines.

MISES EN GARDE

Syncope et effet de « première dose »

La première dose ou les quelques premières doses de mésylate de doxazosine peuvent provoquer une hypotension marquée, notamment une hypotension posturale ou une syncope. Un effet similaire peut se produire si le traitement est instauré de nouveau après l'arrêt de la prise de plusieurs doses. Les effets posturaux sont plus susceptibles d'apparaître durant les 2 à 6 heures qui suivent la prise du médicament.

Dans des études comparatives sur le mésylate de doxazosine, la fréquence des épisodes de syncope a été de 0,7 %. À la suite d'une dose initiale de 1 mg/jour, la fréquence des effets secondaires posturaux a atteint 4 %, sans qu'un seul cas de syncope ne soit rapporté. Dans des essais cliniques comparatifs auprès de patients normotendus atteints d'HBP et traités par le mésylate de doxazosine, la fréquence de syncope a été de 0,2 %; chez les patients souffrant à la fois d'hypertension et d'HBP, la fréquence de syncope avec le mésylate de doxazosine était de 0,8 %.

La probabilité d'apparition d'épisodes de syncope ou d'hypotension excessive peut être réduite au minimum en limitant la dose initiale de mésylate de doxazosine à 1 mg, en augmentant lentement la posologie et en introduisant avec prudence tout autre médicament antihypertensif dans le traitement du patient (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Les patients doivent être avertis du risque de syncope et de symptômes orthostatiques et doivent éviter de conduire un véhicule automobile ou d'accomplir des activités dangereuses dans les 24 heures qui suivent la prise de la première dose de mésylate de doxazosine, après une augmentation de la dose et à la reprise du traitement après une interruption. Il faut leur conseiller d'éviter les situations où la syncope pourrait entraîner des dommages corporels.

En cas de syncope, le patient doit être placé en position couchée. Si cette mesure s'avère insuffisante, on aura recours à des mesures de remplissage vasculaire ou à un traitement vasopresseur. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la continuation du traitement par le mésylate de doxazosine.

Hypotension orthostatique

Alors que la syncope est l'effet orthostatique le plus grave que puisse entraîner le mésylate de doxazosine, d'autres symptômes de la baisse de la tension artérielle tels étourdissements, sensations de tête légère ou vertiges peuvent apparaître. Ils se sont produits couramment lors d'essais cliniques sur l'hypertension, apparaissant chez au plus 23 % de tous les patients traités et provoquant l'abandon du traitement dans environ 2 % des cas. Lors d'essais d'ajustement posologique comparatifs contre placebo, on a noté une fréquence accrue d'effets orthostatiques chez les patients prenant une dose de 8 mg ou plus (10 %) par rapport aux sujets prenant une dose de 1 à 4 mg (5 %) ou un placebo (3 %).

Dans des essais comparatifs contre placebo, la fréquence d'hypotension orthostatique chez des patients atteints d'HBP et traités par le mésylate de doxazosine était ≤ 1 %. Lorsque des doses d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour étaient administrées à des patients normotendus atteints d'HBP, les diminutions moyennes de la tension artérielle en position assise ou debout étaient minimales : 5/2 mmHg avec le mésylate de doxazosine et 1/1 mmHg avec le placebo.

Il convient de traiter avec une prudence particulière les patients dont l'activité professionnelle risquerait d'être compromise par de tels effets.

L'administration concomitante de doxazosine et d'un inhibiteur de la PDE-5 comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil doit être effectuée avec prudence, car elle risque d'entraîner une hypotension symptomatique.

Il importe de conseiller aux patients de s'allonger dès l'apparition de symptômes de chute de tension artérielle, et de se lever lentement après être restés en position allongée. Si les étourdissements, les sensations de tête légère ou les palpitations deviennent gênants, il faut les signaler au médecin traitant qui décidera s'il y a lieu d'ajuster la dose. Il faut également attirer l'attention des patients sur le fait que MYLAN-DOXAZOSIN peut causer de la somnolence, et inviter ceux qui doivent conduire un véhicule automobile ou utiliser des machines lourdes à user de prudence.

En cas d'hypotension, placer le patient en position couchée et adopter les mesures de soutien jugées nécessaires.

Priapisme

Les inhibiteurs des récepteurs $\alpha 1$ comme la doxazosine ont rarement été associés au priapisme (probablement moins d'une fois par plusieurs milliers de patients). Comme le priapisme peut entraîner l'impuissance permanente s'il n'est pas traité immédiatement, on devrait informer les patients de la gravité de cet état.

Anomalies hématologiques

L'analyse des données hématologiques de patients recevant du mésylate de doxazosine lors d'essais cliniques comparatifs contre placebo a montré que le nombre moyen de globules blancs (n = 474) et de neutrophiles (n = 419) avait diminué de 2,4 % et de 1,0 %, respectivement. Une recherche faite à partir d'une base de données regroupant 2 400 patients a mis en évidence 4 cas où la probabilité d'une neutropénie liée au médicament ne pouvait être exclue. Deux d'entre eux présentaient des valeurs réduites le dernier jour du traitement. Dans les deux autres cas, les numérations de neutrophiles stables et non évolutives se situaient aux environs de 1 000/mm³ sur des périodes de 20 et de 40 semaines. Aucun patient n'a présenté de symptômes consécutifs à la diminution du nombre de globules blancs ou de neutrophiles.

Chez les patients atteints d'HBP traités par la doxazosine, la fréquence d'anomalies d'importance clinique de la numération leucocytaire était de 0,4 %.

D'après les données de pharmacovigilance, de rares cas d'anomalies hématopoïétiques comme la leucopénie et la thrombopénie ont été rapportés.

Anomalies hépatiques

D'après les données de pharmacovigilance, de rares cas de résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, de cholestase, d'ictère et d'hépatite ont été rapportés.

Œdème périphérique

Une rétention hydrique entraînant un gain pondéral peut survenir au cours d'un traitement par MYLAN-DOXAZOSIN. Dans des essais comparatifs contre placebo, les patients traités par le mésylate de doxazosine en monothérapie ont accusé un gain pondéral moyen de 0,6 kg, contre une perte moyenne de 0,1 kg chez les patients sous placebo. La fréquence globale de gain pondéral signalé comme effet secondaire dans les essais cliniques comparatifs était de 0,8 %.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Un traitement par MYLAN-DOXAZOSIN ne modifiera pas l'évolution naturelle de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Il ne retardera ni n'arrêtera la progression de l'HBP, pas plus qu'il n'améliorera le débit urinaire suffisamment pour réduire de façon significative le volume urinaire résiduel. On a cependant observé une réduction significative du volume résiduel moyen chez des patients dont le volume résiduel initial était > 50 mL. Les patients peuvent continuer de présenter des risques de rétention urinaire et d'autres complications dues à l'HBP pendant le traitement à la doxazosine.

Efficacité et innocuité en traitement prolongé

On n'a pas encore établi l'efficacité et l'innocuité de la doxazosine au cours d'un traitement prolongé (c.-à-d. > 4 ans) de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Cancer de la prostate

Comme le cancer de la prostate et l'HBP ont plusieurs symptômes en commun et que ces deux maladies coexistent souvent, il faut examiner le patient chez qui l'on soupçonne une HBP avant d'entreprendre un traitement par MYLAN-DOXAZOSIN pour éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

Il ne faut pas administrer MYLAN-DOXAZOSIN à des patients dont le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) est > 10 ng/mL à moins d'avoir éliminé la possibilité d'un cancer de la prostate.

Ophthalmologique

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (variante du syndrome de pupille étroite) ont été observés pendant des chirurgies de la cataracte chez certains patients prenant des alpha-1-bloquants ou ayant déjà été traités par ce type de médicament. Comme le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut entraîner une augmentation des complications opératoires pendant la chirurgie, il faut aviser le chirurgien ophtalmologue de l'emploi actuel ou antérieur d'alpha-1-bloquant avant l'intervention.

Insuffisance hépatique

Comme tout médicament entièrement métabolisé par le foie, la doxazosine doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique confirmée ou prenant des médicaments connus pour influencer sur la biotransformation hépatique.

Insuffisance rénale

L'administration MYLAN-DOXAZOSIN à des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une surveillance attentive. Les études cliniques montrent que le sort de mésylate de doxazosine chez les insuffisants rénaux est comparable à ce que l'on observe chez les patients ayant une fonction rénale normale, bien qu'une accumulation du médicament soit possible dans les cas d'administration prolongée. Moins de 10 % de la dose de doxazosine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

Affections concomitantes

On ne doit pas prescrire MYLAN-DOXAZOSIN aux patients qui présentent une HBP symptomatique et les affections concomitantes suivantes :

rétention urinaire chronique, volume urinaire résiduel élevé (plus de 200 mL), débit urinaire maximal de 5 mL/s ou moins, antécédents de chirurgie prostatique, prostatite fibreuse ou granulomateuse chronique, rétrécissement de l'urètre, antécédents d'irradiation pelvienne, calculs prostatiques, lobe moyen de la prostate volumineux, calculs urinaires, antécédents récents d'épididymite, hématurie macroscopique, dysfonction vésicale neurogène (diabète sucré, parkinsonisme, vessie neurogène non inhibée, etc.), hydronéphrose, cancer de la prostate. On ne doit pas non plus prescrire la doxazosine aux patients ayant eu un infarctus du myocarde, un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral au cours des six derniers mois.

Grossesse

Il n'existe pas d'étude portant sur la femme enceinte. MYLAN-DOXAZOSIN n'est pas recommandé durant la grossesse, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

Le mésylate de doxazosine traverse la barrière placentaire.

Des études effectuées sur des lapines et des rates gravides auxquelles on avait administré des doses quotidiennes orales atteignant 40 et 20 mg/kg, respectivement, n'ont pas révélé d'effet tératogène. Un schéma posologique de 82 mg/kg/jour chez la lapine a été associé à une survie fœtale réduite, à une augmentation de l'embryomortalité et à une augmentation du poids du fœtus et du placenta.

Des études périnatales et postnatales effectuées sur des rats ont révélé un retard de développement postnatal chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des doses de 40 ou de

50 mg/kg/jour de doxazosine, avec ralentissement du gain pondéral et léger retard du développement morphologique et de l'apparition des réflexes.

Allaitement

Des études portant sur des rates qui allaitaient ont montré que la doxazosine s'accumule dans le lait maternel. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Il faut faire preuve de prudence quand on administre MYLAN-DOXAZOSIN à une femme qui allaite et, en règle générale, on doit cesser l'allaitement.

Enfants

Il n'est pas recommandé d'administrer MYLAN-DOXAZOSIN aux enfants, étant donné que son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies.

Personnes âgées

MYLAN-DOXAZOSIN doit être administré avec prudence aux personnes âgées en raison du risque d'hypotension posturale. On a constaté que la fréquence d'hypotension posturale et de vertiges orthostatiques avait tendance à augmenter avec l'âge chez les hypertendus âgés traités avec ce médicament.

Toxicité cardiaque chez l'animal

Une fréquence accrue de nécrose ou de fibrose myocardiques a été observée chez des rats Sprague-Dawley après 6 mois d'administration dans l'alimentation à des concentrations calculées pour fournir 80 mg de doxazosine/kg/jour et après 12 mois d'administration dans l'alimentation à des concentrations calculées pour fournir 40 mg de doxazosine/kg/jour.

Des cas de fibrose myocardique ont été signalés aussi bien chez les rats que chez les souris traités de la même manière avec un apport de 40 mg de doxazosine/kg/jour pendant 18 mois. Aucune cardiotoxicité n'a été observée à des doses plus faibles (jusqu'à 10 ou 20 mg/kg/jour, selon l'étude) chez l'une ou l'autre des deux espèces.

On n'a pas noté de telles lésions après 12 mois d'administration orale à des chiens et à des rats Wistar de doses maximales de 20 et de 100 mg/kg/jour, respectivement. On ne dispose d'aucune donnée indiquant que ce type de lésions se produit chez l'humain.

Interactions médicamenteuses

La doxazosine se lie fortement aux protéines plasmatiques (98 %). Des expériences *in vitro* sur le plasma humain révèlent que le mésylate de doxazosine n'a aucun effet sur la liaison protéinique de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ni de l'indométhacine.

Le mésylate de doxazosine a été administré à des patients recevant aussi des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Aucune interaction

imprévue n'a été signalée. Un effet hypotensif additif a été observé lorsque le mésylate de doxazosine était administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques et des bêtabloquants. On possède peu de données sur l'administration du mésylate de doxazosine en association avec des inhibiteurs de l'ECA ou des bloqueurs des canaux calciques.

Digoxine

Les concentrations sériques de digoxine n'ont pas été touchées par l'administration de doxazosine.

Cimétidine

Dans une étude ouverte, comparative avec placebo, avec répartition aléatoire et permutation, regroupant 22 sujets de sexe masculin en santé, l'administration concomitante unique de 1 mg de doxazosine et de 400 mg de cimétidine 2 fois par jour a entraîné une augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine ($p = 0,006$) et une légère augmentation, non significative sur le plan statistique, de la C_{max} moyenne et de la demi-vie moyenne de la doxazosine. On n'a pas étudié l'effet d'une administration subséquente de cimétidine.

Inhibiteurs de la PDE-5

Des cas d'hypotension symptomatique ont été signalés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 (p. ex., sildénafil, tadalafil, vardénafil) et de mésylate de doxazosine (*voir MISES EN GARDE*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension

Lors d'essais cliniques, le mésylate de doxazosine a été administré à environ 4 000 patients dont 1 679 ont participé à des essais cliniques comparatifs. La manifestation indésirable la plus sérieuse survenue dans des essais cliniques comparatifs a été la syncope, qui s'est produite chez 0,7 % des patients et a entraîné l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas.

Les manifestations indésirables le plus fréquemment observées lors des essais cliniques comparatifs sont : céphalées (16,5 %), fatigue/malaise (14,8 %), étourdissements (14,6 %), vertiges orthostatiques (8,7 %) et œdème (6,6 %). L'arrêt du traitement par le mésylate de doxazosine en raison de manifestations indésirables a été nécessaire chez 7 % des patients.

Les manifestations indésirables observées chez au moins un pour cent (≥ 1 %) des sujets dans le cadre d'essais cliniques comparatifs portant sur des patients atteints d'hypertension légère ou modérée figurent au tableau suivant :

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE (n = 1679)
Toutes les manifestations indésirables	49,0 %
Céphalées	16,5 %
Fatigue	14,8 %
Étourdissements	14,6 %
Vertiges orthostatiques	8,7 %
Œdème	6,6 %
Somnolence	4,9 %
Nausées	3,9 %
Dyspnée	3,9 %
Diminution du nombre de plaquettes	3,9 %
Palpitations	3,6 %
Dysfonctionnement sexuel	3,5 %
Sécheresse de la bouche	3,4 %
Vertiges	3,0 %
Rhinite	3,0 %
Diarrhée	2,9 %
Douleurs thoraciques	2,7 %
Asthénie	2,7 %
Anomalies de la vision/de l'accommodation	2,4 %
Diminution du nombre de globules blancs	2,4 %
Anxiété/nervosité	2,3 %
Insomnie	2,2 %
Dyspepsie	2,1 %
Éruptions cutanées	1,7 %

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE (n = 1679)
Paresthésie	1,7 %
Crampes musculaires	1,7 %
Tachycardie	1,6 %
Dépression/apathie	1,6 %
Hypoesthésie	1,6 %
Douleurs abdominales	1,6 %
Diminution de l'hématocrite	1,6 %
Hyperhidrose	1,4 %
Flatulence	1,4 %
Diminution de l'hémoglobine	1,4 %
Douleurs (organisme entier)	1,3 %
Myalgie	1,3 %
Constipation	1,3 %
Conjonctivite/douleurs oculaires	1,2 %
Pollakiurie	1,2 %
Polyurie	1,0 %
Diminution du nombre des neutrophiles	1,0 %

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des sujets dans des essais cliniques comparatifs (n = 1 679) : hypotension posturale, arythmie, syncope, prurit, arthralgie, agitation, bouffées vasomotrices, tremblements, rêves morbides, acouphène, vomissements, épistaxis, sinusite, bronchospasme/bronchite, incontinence urinaire, troubles urinaires, œdème du visage, gain pondéral, œdème généralisé, angine de poitrine, ischémie périphérique, hypotension, parésie, contractions musculaires, migraine, amnésie, mouvements anormaux, labilité émotionnelle, troubles de la pensée, dépersonnalisation, pâleur, hypertonie, ataxie, soif, goutte, hypokaliémie, lymphadénopathie, purpura, douleurs mammaires, alopecie, peau sèche, eczéma, altération du goût, photophobie, anomalies de la sécrétion lacrymale, augmentation de l'appétit, anorexie, incontinence fécale, toux, pharyngite, bouffées de chaleur, dorsalgie, infection, fièvre/frissons, faiblesse musculaire.

Hyperplasie bénigne de la prostate

Le mésylate de doxazosine a été administré une fois par jour à 665 patients hypertendus ou normotendus atteints d'HBP au cours d'essais cliniques comparatifs. La manifestation indésirable la plus grave survenue pendant ces essais a été la syncope (0,5 %).

Les manifestations indésirables qui se sont produites le plus souvent dans les essais comparatifs étaient : étourdissements (15,6 %), céphalées (9,8 %) et fatigue (8 %).

Le pourcentage d'arrêt du traitement par le mésylate de doxazosine en raison de manifestations indésirables était de 9 %.

Les manifestations indésirables observées chez au moins un pour cent (≥ 1 %) des sujets dans le cadre d'essais cliniques comparatifs portant sur des patients normotendus ou hypertendus atteints d'HBP figurent au tableau suivant :

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Toutes les manifestations indésirables	45,0 %	66,0 %
Étourdissements	15,6 %	20,7 %
Céphalées	9,8 %	12,2 %
Fatigue	8,0 %	11,6 %
Somnolence	3,0 %	4,9 %
Œdème	2,7 %	4,9 %
Dyspnée	2,6 %	< 1 %
Diarrhée	2,3 %	3,8 %
Douleurs abdominales	2,3 %	1,8 %
Douleurs	2,0 %	5,1 %
Dorsalgie	1,8 %	2,9 %
Dyspepsie	1,8 %	2,4 %
Hypotension	1,7 %	2,5 %
Nausées	1,5 %	3,1 %
Sécheresse de la bouche	1,4 %	< 1 %
Anomalies de la vision	1,4 %	2,2 %

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Palpitations	1,2 %	1,8 %
Douleurs thoraciques	1,2 %	3,8 %
Insomnie	1,2 %	1,3 %
Infection urinaire	1,2 %	1,1 %
Anxiété	1,1 %	< 1 %
Troubles respiratoires	1,1 %	2,5 %
Impuissance	1,1 %	4,9 %
Hyperhidrose	1,1 %	< 1 %
Crampes dans les jambes	< 1 %	1,6 %
Hypertonie	< 1 %	1,1 %
Paresthésie	< 1 %	1,1 %
Tremblements	-	1,1 %
Asthénie	< 1 %	1,1 %
Dépression	< 1 %	3,1 %
Diminution du désir sexuel	< 1 %	2,7 %
Constipation	< 1 %	1,3 %
Trouble prostatique	< 1 %	1,8 %
Aspermatisme	< 1 %	1,1 %
Rétention urinaire	< 1 %	1,6 %
Dermatite	-	1,3 %
Éruptions cutanées	< 1 %	1,3 %
Arthralgie	< 1 %	1,3 %

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Arythmie	-	1,1 %
Infarctus du myocarde	< 1 %	1,3 %
Hématurie	< 1 %	1,8 %
Acouphène	< 1 %	1,3 %

* Essais cliniques comparatifs contre placebo; traitement par la doxazosine pendant 1 à 203 jours.

** Prolongation ouverte de 3 essais cliniques comparatifs contre placebo; traitement de 50 mois ou moins.

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des patients normotendus ou hypertendus atteints d’HBP dans le cadre d’essais cliniques comparatifs à court terme (n = 665) : tachycardie, angine de poitrine, syncope, hypotension posturale, prurit, éruptions cutanées, myalgie, paresthésie, bouffées vasomotrices, conjonctivite, acouphène, diminution de la libido, dépression, nervosité, flatulence, rhinite, épistaxis, carcinome, dysurie, asthénie, symptômes de type grippal, infection virale, fièvre, gain pondéral, malaises, infarctus du myocarde, bradycardie, mort subite, pâleur, hyperglycémie, goutte, lymphadénopathie, troubles prostatiques, aspermatisme, épидидymite, peau sèche, prurit génital, urticaire, éruptions maculopapuleuses, éruptions érythémateuses, aggravation du psoriasis, eczéma, hypoesthésie, hypertension, crampes dans les jambes, confusion, troubles d’élocution, ataxie, troubles de la pensée, dépersonnalisation, rêves morbides, labilité émotionnelle, difficultés de concentration, amnésie, otalgie, altération du goût, douleurs oculaires, anomalies du champ visuel, cataracte, méléna, constipation, vomissements, gingivite, augmentation de l’appétit, toux, bronchospasme, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, pneumonie, rétention urinaire, troubles de la miction, urine anormale, douleurs rénales, incontinence urinaire, cystite, arthrite, troubles tendineux, arthralgie, hernie, frissons, bouffées de chaleur, allergies, infections, infections fongiques, hématurie, hémorragie sous-arachnoïdienne.

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des sujets dans le cadre d’essais cliniques comparatifs à long terme (n = 450) : convulsions, encéphalopathie, hypokinésie, migraine, fièvre, malaises, frissons, gonflement de l’abdomen, réaction allergique/allergies, gain pondéral, nervosité, amnésie, anxiété, dépersonnalisation, difficultés de concentration, troubles de la pensée, flatulence, méléna, vomissements, hémorragie rectale, anomalies séminales, troubles dentaires, augmentation de l’appétit, diverticulite, œsophagite, ulcère gastrique, ténésme, troubles de la langue, hypoplasie dentaire, syncope, anévrisme, insuffisance cardiaque, anomalies à l’ECG, hypertension, épistaxis, pharyngite, rhinite, bronchite, cancer du poumon, épидидymite, douleurs périnéales, cystite, dysurie, polyurie, incontinence urinaire, oligurie, urine anormale, hyperhidrose, séborrhée, éruptions maculopapuleuses, dermatose, onychopathie, réaction de photosensibilité, prurit, hypertrophie cutanée, urticaire, conjonctivite, diplopie, anomalies de l’oeil, douleurs oculaires, myopie, anomalies du champ visuel, myalgie, arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique, fibrillation

auriculaire, tachycardie, extrasystole, angine de poitrine, ischémie myocardique, bouffées vasomotrices, sécheresse de la bouche, aggravation de l'hypertension, dysfonctionnement sexuel, purpura, surdité, otalgie, trouble/accident vasculaire cérébral, claudication intermittente, carcinome, herpès, zona, infection fongique, otite moyenne, déshydratation, hyperglycémie, hyperuricémie, calculs biliaires, hausse du taux d'ASAT, hausse du taux d'ALAT, néoplasme du sein.

Les données des études ouvertes à long terme (jusqu'à 50 mois) sur l'HBP (n = 450) indiquent un taux plus élevé d'étourdissements chez les hommes jeunes, hypertendus (27 %) et normotendus (22 %), d'impuissance chez les hommes jeunes hypertendus (8 %) et d'arrêts du traitement en raison de manifestations indésirables (16,7 %), que lors des études comparatives contre placebo (n = 665) menées à court terme.

Essais non comparatifs et pharmacovigilance

Les manifestations indésirables additionnelles suivantes ont également été observées chez des patients atteints d'hypertension essentielle et des patients normotendus ou hypertendus atteints d'HBP : parosmie, calculs rénaux, priapisme, troubles de l'éjaculation, y compris éjaculation rétrograde, ictère, cholostase et hépatite.

Syndrome de l'iris hypotonique peropérateur (*voir PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie*) et gynécomastie.

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas noté d'effets indésirables d'importance clinique sur les concentrations sériques de potassium et de glucose, l'uricémie, l'azotémie ou la créatininémie. Une diminution du nombre de globules blancs, des neutrophiles, des thrombocytes (*voir MISES EN GARDE*), de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été rapportée. Des cas de résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ont été observés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) chez l'homme.

Si l'administration de MYLAN-DOXAZOSIN entraîne une hypotension, les mesures de soutien cardiovasculaire sont alors de première importance. On peut rétablir la tension artérielle et normaliser la fréquence cardiaque en gardant le patient en position couchée. Si cette mesure est insuffisante, l'état de choc doit tout d'abord être traité au moyen d'un soluté de remplissage. Au besoin, on aura recours à des vasopresseurs. La fonction rénale doit être surveillée et soutenue au besoin. Comme le mésylate de doxazosine se lie fortement aux protéines, il se peut que la dialyse ne soit d'aucun secours.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il faut individualiser la posologie. La doxazosine peut être prise le matin ou le soir.

L'absorption MYLAN-DOXAZOSIN n'est pas modifiée par les aliments.

Lorsque MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) est associé à un traitement antihypertensif existant, il importe de surveiller attentivement le patient afin de détecter tout signe d'hypotension (*voir MISES EN GARDE, Syncope et effet de « première dose »*). Si un diurétique ou un autre agent antihypertensif est ajouté au traitement à MYLAN-DOXAZOSIN, il peut être nécessaire de réduire la dose de MYLAN-DOXAZOSIN et de procéder à un nouvel ajustement posologique tout en exerçant une étroite surveillance.

Si l'administration de MYLAN-DOXAZOSIN est interrompue pendant quelques jours ou plus, le traitement sera réinstauré selon le schéma posologique initial.

Hypertension - 1 à 16 mg une fois par jour

La dose initiale de MYLAN-DOXAZOSIN chez les patients hypertendus est de 1 mg, une fois par jour, et elle ne doit pas être dépassée. Cette dose de départ est destinée à réduire au minimum les effets hypotensifs posturaux. La réduction maximale de la tension artérielle se produit habituellement 2 à 6 heures après la prise du médicament.

On peut augmenter la dose lentement jusqu'à ce que l'on obtienne la tension artérielle cible. La dose habituelle se situe entre 1 et 8 mg, une fois par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg, une fois par jour.

Une dose supérieure à 4 mg augmente la probabilité d'effets posturaux excessifs, y compris syncope, étourdissements/vertiges posturaux et hypotension posturale. À une posologie de 16 mg, une fois par jour, la fréquence des effets posturaux peut atteindre environ 12 % contre 3 % avec un placebo.

Hyperplasie bénigne de la prostate : 1 à 8 mg une fois par jour

La dose initiale de MYLAN-DOXAZOSIN dans l'HBP est de 1 mg une fois par jour (*voir MISES EN GARDE, Syncope et effet de « première dose »*). Selon les paramètres urodynamiques et les symptômes d'HBP du patient, on peut augmenter la dose en la portant à 2 mg, puis à 4 mg et enfin à 8 mg une fois par jour, soit la dose maximale recommandée. L'intervalle préconisé pour l'ajustement de la dose est de 1 à 2 semaines. On doit mesurer régulièrement la tension artérielle pendant cette période.

Il faut cesser le traitement par la doxazosine si l'on a atteint la dose maximale tolérée et que l'amélioration du débit urinaire est inférieure à 25 %, si les effets secondaires causés par la doxazosine sont plus incommodes que les symptômes de l'HBP ou si le patient présente une complication urinaire consécutive à l'HBP pendant le traitement par la doxazosine.

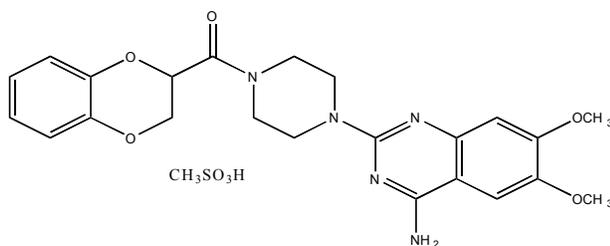
SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre anti-poison de votre région immédiatement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Chimie

Formule développée :



Dénomination commune : mésylate de doxazosine

Nom chimique : 1-(4-Amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)carbonyl] pipérazine monométhanesulfonate
Autres noms : 4-amino-2-[4-(1,4-benzodioxane-2-carbonyl)pipérazine-1-yl]-6,7-diméthoxy quinazolinemésylate
Formule moléculaire : $C_{24}H_{29}N_5O_8S$
Masse moléculaire : 547.57 g / mol
Description : Poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.
Solubilité : Largement soluble dans le diméthylsulfoxyde et légèrement soluble dans le méthanol.
Intervalle de fusion : 270,0°C – 280,0°C

Composition

MYLAN-DOXAZOSIN est présenté en comprimés blancs contenant une quantité de mésylate de doxazosine équivalant à 1 mg, à 2 mg ou à 4 mg de doxazosine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, lactose anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Stabilité et conservation

Conserver les comprimés de MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) dosés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg à la température ambiante, entre 15°C et 30 °C.

DISPONIBILITÉ DE PRÉSENTATION

Présentation

MYLAN-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) est présenté en comprimés blancs contenant une quantité de mésylate de doxazosine équivalant à 1 mg, à 2 mg ou à 4 mg de doxazosine. Chaque dosage est disponible en flacon de 100 comprimés.

Les comprimés de MYLAN-DOXAZOSIN dosés à 1 mg sont de couleur blanche, ronds et biconvexes portant l'inscription marquée en creux « DX 1 » d'un côté et l'inscription « G » de l'autre.

Les comprimés de MYLAN-DOXAZOSIN dosés à 2 mg sont de couleur blanche, en forme de capsule, portant l'inscription marquée en creux « DX » score « 2 » d'un côté et l'inscription « G » de l'autre.

Les comprimés de MYLAN-DOXAZOSIN dosés à 4 mg sont de couleur blanche, en forme de losange, portant l'inscription marquée en creux « DX » score « 4 » d'un côté et l'inscription « G » de l'autre.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale – *in vivo*

Chez des chats anesthésiés, la doxazosine a causé une inversion de l'action de l'adrénaline; elle a eu une action antagoniste plus marquée sur les réponses vasopressives à la phényléphrine ($DE_{50} = 0,06 \text{ mg/kg, i.v.}$) qu'à la noradrénaline ($DE_{50} < 10 \text{ mg/kg, i.v.}$), ce qui dénote un effet sélectif sur les adrénorécepteurs α_1 postjonctionnels par opposition aux adrénorécepteurs α_2 . Ce phénomène a été confirmé par l'absence d'effet de la doxazosine sur les réponses vasopressives à médiation α_2 induites par l'alpha-méthylnoradrénaline. L'absence d'effet de la doxazosine sur les adrénorécepteurs α_2 préjonctionnels a été confirmée chez des chiens anesthésiés.

Pharmacologie animale – *in vitro*

Dans l'artère isolée perfusée de l'oreille du lapin et au niveau des anneaux de l'artère pulmonaire du lapin, la doxazosine a eu un effet sélectif sur les adrénorécepteurs α_1 postsynaptiques. La préparation d'artère pulmonaire superfusée du lapin a été utilisée pour montrer que la doxazosine est hautement sélective (activité présynaptique $CE_{20} = 2 \times 10^{-5} \text{ M}$ vs activité postsynaptique $CE_{20} = 2,4 \times 10^{-8} \text{ M}$) à l'égard des récepteurs alpha postjonctionnels de ce tissu par opposition aux récepteurs - alpha préjonctionnels.

Effets divers

À fortes doses, la doxazosine a prolongé le temps de sommeil induit par l'alcool et le pentobarbital chez la souris, et elle peut exercer une légère activité sédatrice en soi sur le SNC; elle a stimulé la sécrétion basale d'acide gastrique et la motilité gastro-intestinale chez le rat; enfin, elle a eu une activité antidiurétique chez les rats et les chiens normotendus.

Pharmacologie humaine

Hypertension

Une comparaison de l'action hypotensive du mésylate de doxazosine chez les patients de 65 ans et plus ($n = 204$) et chez ceux de moins de 65 ans ($n = 1\ 344$) a révélé des chutes similaires de la tension artérielle. Les chutes des tensions systolique/diastolique en position debout ont été de 15/12 mmHg chez les patients âgés, et de 13/11 mmHg chez ceux de moins de 65 ans.

Des études de pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez des patients hypertendus recevant des doses de doxazosine de 2 à 16 mg une fois par jour ont révélé une cinétique linéaire et une proportionnalité des doses. Dans deux études, à la suite de l'administration par voie orale de 2 mg, une fois par jour, les rapports d'accumulation moyens (ASC à l'état d'équilibre vs ASC après la première dose) ont été de 1,2 et de 1,7.

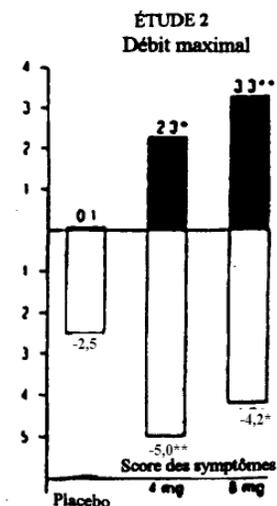
Hyperplasie bénigne de la prostate

Dans trois études comparatives contre placebo de 14 à 16 semaines, les symptômes d'obstruction (hésitation, intermittence, égouttement, jet urinaire faible, vidange incomplète de la vessie) et d'irritation (nycturie, pollakiurie diurne, urgence, sensation de brûlure) associés à l'HBP ont été évalués à chaque visite au moyen de questionnaires remplis par le patient. Le désagrément attribuable aux symptômes prostatiques a été mesuré au moyen d'un questionnaire adapté de Boyarsky. La gravité ou la fréquence des symptômes a aussi été évaluée à l'aide d'un questionnaire modifié de Boyarsky ou d'un questionnaire de l'AUA (American Urological Association). Les mesures urodynamiques ont été effectuées quand les concentrations plasmatiques de mésylate de doxazosine étaient au niveau maximal (2 à 6 heures après la prise) et/ou minimal (24 heures après la prise).

Les résultats des trois études comparatives contre placebo (N = 609) sont présentés au tableau 2; ils ont révélé une efficacité significative de la doxazosine aux doses de 4 mg et de 8 mg. Dans ces trois études, le mésylate de doxazosine a procuré un soulagement statistiquement significatif des symptômes d'obstruction et d'irritation par rapport au placebo. Au cours des études 1 et 2, des améliorations statistiquement significatives de 2,3 à 3,3 mL/s du débit urinaire maximal ont été observées avec le mésylate de doxazosine contre 0,1 à 0,7 mL/s avec le placebo.

Tableau 2. Résumé des données sur l'efficacité dans des essais comparatifs contre placebo

	N	SCORE DES SYMPTÔMES ^a		N	DÉBIT MAXIMAL (mL/s)	
		MOYENNE VAL. INIT.	VARIATION MOYENNE ^b		MOYENNE VAL. INIT.	VARIATION MOYENNE ^c
ÉTUDE 1 (augm. à dose maximale de 8 mg)^d						
Placebo	47	15,6	-2,3	41	9,7	+0,7
CARDURA	49	14,5	-4,9**	41	9,8	+2,9**
ÉTUDE 2 (augm. à dose fixe - 14 semaines)^e						
Placebo	37	20,7	-2,5	30	10,6	+0,1
CARDURA 4 mg	38	21,2	-5,0**	32	9,8	+2,3*
CARDURA 8 mg	42	19,9	-4,2*	36	10,5	+3,3**
ÉTUDE 3 (augm. à dose fixe - 12 semaines)						
Placebo	47	14,9	-4,7	44	9,9	+2,1
CARDURA 4 mg	46	16,6	-6,1*	46	9,6	+2,6

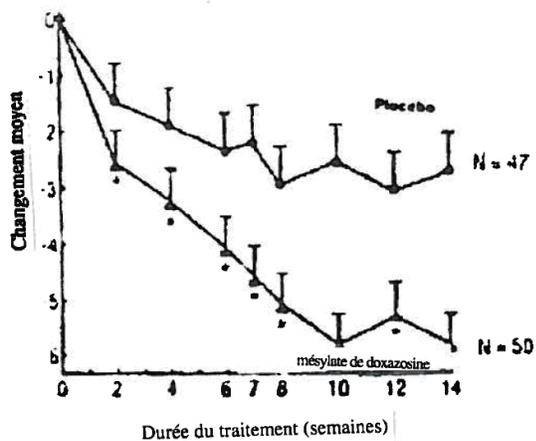


- a Questionnaire AUA (écart 0-30) dans les études 1 et 3
Questionnaire de Boyarsky modifié (écart de 7 à 39) dans l'étude 2
 - b Variation par rapport au dernier moment d'évaluation
 - c Variation par rapport à la phase d'évaluation de l'efficacité d'une dose fixe, 22-26 heures après la prise dans les études 1 et 3 et 2-6 heures après la prise pour l'étude 2.
 - d Étude chez des hypertendus atteints d'HBP
 - e 36 patients ont reçu une dose de 8 mg de mésylate de doxazosine
- *(**) p < 0,05 (0,01) vs variation moyenne avec placebo

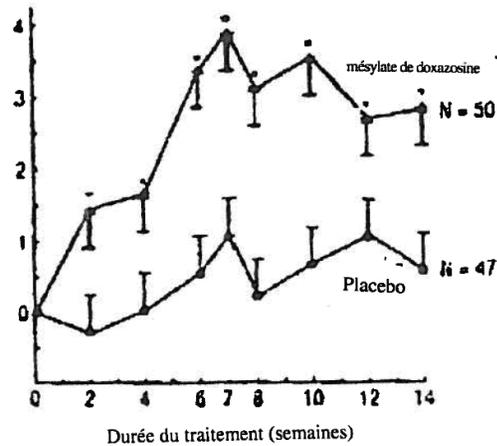
Dans une étude à dose fixe (étude 2), le traitement par le mésylate de doxazosine (4 à 8 mg, une fois par jour) a produit une amélioration significative et soutenue du débit urinaire maximal, soit de 2,3 à 3,3 mL/s (tableau 2) par rapport au placebo (0,1 mL/s). Dans cette étude, la seule à comporter des évaluations hebdomadaires, on a noté une amélioration significative avec le mésylate de doxazosine par rapport au placebo après une semaine. Le pourcentage des patients dont le débit urinaire maximal s'est amélioré de ≥ 3 mL/s en réponse au traitement était nettement plus élevé (34 à 42 %) avec le mésylate de doxazosine qu'avec le placebo (13 à 17 %). Le mésylate de doxazosine a aussi entraîné une amélioration beaucoup plus élevée du débit moyen (1,5 mL/s) que le placebo (0,2 mL/s). La figure 1 illustre le début et l'évolution du soulagement des symptômes et de l'augmentation du débit urinaire observés dans l'étude 1.

Figure 1.

Variation moyenne pour l'ensemble des symptômes vs valeurs initiales

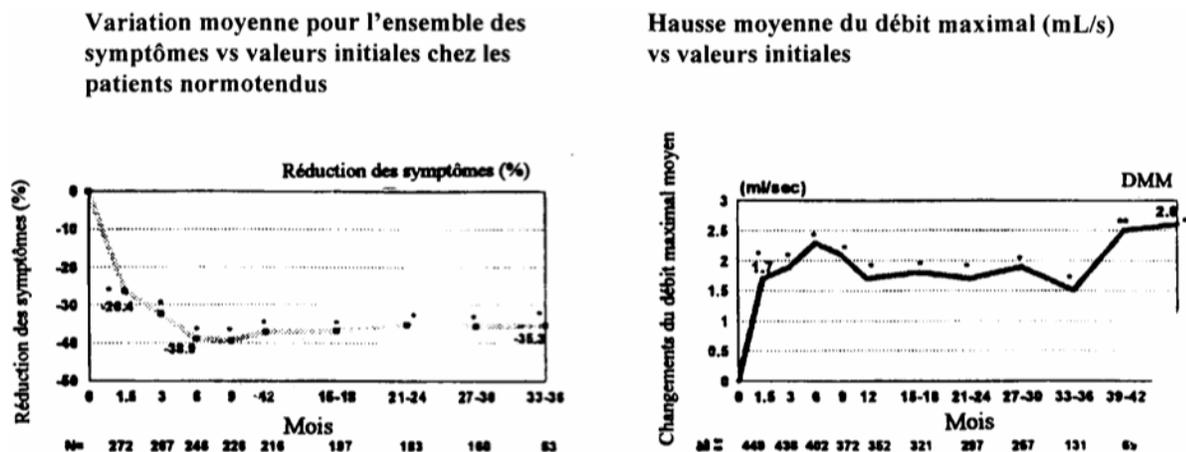


Hausse moyenne du débit maximal (mL/s) vs valeurs initiales



Chez les patients atteints d'HBP (n = 450) traités pendant jusqu'à quatre ans dans le cadre d'études ouvertes, le traitement par le mésylate de doxazosine a entraîné une amélioration significative du débit urinaire et des symptômes de l'HBP, par rapport aux valeurs initiales. Le mésylate de doxazosine est demeuré efficace pendant tout le traitement, comme l'indique la figure 2.

Figure 2.



* $p = 0,0001$ * $p = 0,0001$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,05$

Bien que le blocage des adrénorécepteurs α_1 abaisse la tension artérielle chez les hypertendus qui présentent aussi une résistance vasculaire périphérique accrue, l'administration de mésylate de doxazosine à des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas produit de baisse d'importance clinique de la tension artérielle (tableau 3). Le pourcentage de patients normotendus dont la tension systolique en position assise était inférieure à 90 mmHg et/ou la tension diastolique inférieure à 60 mmHg, à n'importe quel moment du traitement par le mésylate de doxazosine à raison de 1 à 8 mg une fois par jour, était de 6,7 % pour contre 5 % pour le placebo, une différence non significative sur le plan statistique.

Tableau 3. Variations moyennes des valeurs initiales de la tension artérielle par rapport à la valeur moyenne obtenue pendant la phase finale d'évaluation de l'efficacité chez des patients normotendus (TA < 90 mmHg) dans toutes les études comparatives contre placebo menées à double insu aux É.-U.

	Groupe	N	Valeurs initiales	Variation moyenne
TA systolique, position assise (mmHg)	mésylate de doxazosine	183	128,8	-4,9*
	Placebo	85	128,4	-1,4
TA diastolique, position assise (mmHg)	mésylate de doxazosine	183	79,6	-2,4*
	Placebo	85	79,2	-1,2

* $p \leq 0,05$ par rapport au placebo

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL₅₀ (Limites de confiance mg/base/kg)
SOURIS	M	orale	> 1 000
	F	orale	> 1 000
RATS	M	orale	> 1 200
	F	orale	> 1 200

Après l'administration par voie orale du médicament, on a observé chez les animaux : dilatation de la vulve (femelles), ptose et prostration; ces signes ont duré jusqu'à 2 jours, selon la dose administrée. Trois animaux sont décédés entre les jours 2 et 5.

Toxicologie

Toxicité chronique et subaiguë

ESPECE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
Rat	Orale (gavage)	0 5 10 20	10 ou 20 M + 10 ou 20 F	14 semaines, puis 4 sem. pour retrait du médicament	Ptose liée à la dose, apathie, vasodilatation sous-cutanée, dilatation vaginale et descente des testicules; diminutions des taux plasmatiques de potassium et de glucose chez les mâles à la fin de l'étude, lesquels sont revenus à leurs valeurs initiales après l'arrêt du traitement. Ni l'autopsie ni l'examen histopathologique n'ont révélé d'anomalie liée au médicament.
Rat (étude japonaise)	Orale (gavage)	0 20 60 150 300 600	20 M 20 F	1 mois	<p>Toutes les doses : réduction des mouvements spontanés liée à la dose, dépression, ptose, prostration, descente des testicules, dilatation vaginale.</p> <p>À 150, 300 et 600 mg/kg/jour : inhibition de la croissance liée à la dose.</p> <p>À 600 mg/kg/jour : diminution de la consommation d'aliments et incontinence urinaire; augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des érythrocytes et des polynucléaires neutrophiles; diminution des lymphocytes. Mortalité en 1 mois : 16 mâles sur 20 et 13 femelles sur 20.</p> <p>Hausses des taux d'ASAT et d'ALAT à 600 et à 300 mg/kg/jour et à 150 mg/kg/jour (mâles). Hausses des taux d'ASAT et d'ALAT généralement en fonction de la gravité des lésions hépatiques. Augmentation de la bilirubine totale à 300 et à 600 mg/kg/jour et à 150 mg/kg/jour (mâles).</p> <p>Examen histologique : changements liés au médicament à 150 mg/kg et plus; dégénération des cellules hépatiques et nécrose liées à la dose (mâles); nécrose ou fibrose myocardiques à 300 et à 600 mg/kg et changements en ce qui a trait aux organes semblables à ceux observés dans les cas d'atrophie due à la malnutrition.</p>

Toxicologie

Toxicité chronique et subaiguë

ESPECE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
Chien	Orale	0	3 M + 3 F	13 semaines	Toutes les doses : réduction de la tension artérielle. Ni l'autopsie ni l'examen histopathologique n'ont révélé d'anomalie liée au médicament.
		1			
		4			
		16			
Rat	Orale (aliments)	0	20 M + 20 F	6 mois	Ptose, vasodilatation, sédation, dilatation vaginale et descente des testicules; à 80 mg/kg, diminution de la croissance et de la consommation d'aliments chez les femelles. Changements liés au médicament : diminution des taux plasmatiques de glucose et de potassium; augmentation (à 5 mg/kg) ou diminution (à 80 mg/kg) des protéines totales, après 3 et 6 mois. Aussi, hémococoncentration à 5 et à 20 mg/kg et hémodilution à 80 mg/kg. À 80 mg/kg, augmentation de la fréquence de nécrose myocardique chez les mâles (16/20 rats traités vs 7/20 rats témoins).
		5			
		20			
		80			
Rat	Orale	0	30 M + 30 F	12 mois (sacrifice après 3 mois et 3 mois après le traitement)	À 20, 50 et 100 mg/kg, insuffisance du gain pondéral chez les mâles. À 20 et 50 mg/kg, diminution du volume urinaire. Examen post-mortem : augmentation du poids du cœur chez les mâles à 100 mg/kg et du poids de la rate chez les mâles à 50 et 100 mg/kg et dans tous les groupes de femelles. Dégénérescence et nécrose de cellules hépatiques individuelles à 50 et 100 mg/kg après 3 mois et à 100 mg/kg après 12 mois.
		5			
		20			
		50			
		100			
Rat (12 mois au début de l'étude)	Orale	0	24 M	12 mois	À 40 mg/kg, réaction indésirable sur le poids corporel et dans la 2 ^e partie de l'étude, augmentation de la mortalité. Aussi, augmentation des cas de fibrose myocardique (22/23 rats recevant 40 mg/kg vs 15/24 rats témoins). À 20 mg/kg et 40 mg/kg, atrophie testiculaire. Dose non cardiotoxique : 20 mg/kg.
		10			
		20			
		40			

Toxicologie**Toxicité chronique et subaiguë**

ESPECE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
Chien	Orale	0 1 5 20	4 M + 4 F	12 mois	Ptose liée à la dose, sédation, asthénie, vasodilatation, dacryorrhée, salivation et relaxation de la membrane nictitante. Vulve enflée chez la plupart des femelles traitées. À 20 mg/kg, diminution du poids corporel, abaissement de la tension artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque. À la fin de l'étude, à 5 et 20 mg/kg, constriction persistante des pupilles chez la plupart des chiens; régression de l'effet quelques jours après l'arrêt du traitement. Saillie bilatérale de la membrane nictitante chez tous les chiens traités. À 20 mg/kg, œdème papillaire après 6 mois (2/8) et 12 mois (5/8). Augmentation du cholestérol plasmatique à la fin de l'étude. Aucune preuve d'effet dû au médicament sur le poids des organes et les résultats macroscopiques et microscopiques.
Étude spéciale (étude ophtalmologique)					
Chien	Orale	Entre 25 et 50 mg/kg (selon la tolérance)	2 M + 2 F	28 jours	Réactions prévues : constriction des pupilles et relaxation de la membrane nictitante; aucun changement de la papille optique. Réflexes oculaires normaux. Régression des effets 2 à 3 semaines après la fin du traitement.

Mutagenicité				
ÉTUDE	ORGANISME TESTÉ	DOSE	VOIE	PRINCIPAL RÉSULTAT
<u>Épreuve d'Ames</u> (modifiée) Analyse quantitative sur gélose et activation métabolique à l'aide de microsomes hépatiques	<i>Salmonella typhimurium</i> : souches TA 1535, TA 1538, TA 98 et TA 100	2,0 à 0,002 mg/boîte de Petri pour TA 98 et TA 100 1,0 à 0,01 mg/boîte de Petri pour TA 1535 et TA 1538	<i>in vitro</i>	Aucun signe de mutations fréquentes
<u>Ellenberger et Mohn</u> : Test de mutation directe (locus galactose)	<i>Escherichia coli</i> 341/113	10 à 0,1 mg/mL de milieu de culture	<i>in vitro</i>	Aucun signe de mutagenicité
<u>Slater et al.</u> : analyses sur <i>E. coli</i> déficient en matière de réparation de l'ADN	Pol A (<i>E. coli</i> p3478) Pol A+ (<i>E. coli</i> W3110)	5 et 10 mg/ disque	<i>in vitro</i>	Aucun signe d'activité nuisible à l'ADN. Toutefois, résultat incomplet du fait de l'absence de toute activité cytotoxique sur la souche Pol A ⁺ ou Pol A.
Analyse quantitative sur gélose de l'urine de souris	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA 1535, TA 98, TA 100 TA 1537 et TA 1538	1,0 à 0,05 mg/kg	<i>in vitro</i> i.p.	Aucun signe d'activité mutagène
Test cytogénétique <i>In vivo</i>	moelle osseuse de souris	1 mg/kg (dose unique) 0,5 mg/kg/jour (5 jours)	<i>in vivo</i> i.p. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène
Test cytogénétique <i>In vitro</i>	lymphocytes humains	10 µg/mL de milieu de culture	<i>in vitro</i>	Aucun signe de lésions chromosomiques

Des études de mutagenicité n'ont pas révélé d'effets liés au médicament ou à ses métabolites sur les chromosomes ou les sous-unités chromosomiques.

Carcinogénicité

L'administration prolongée dans les aliments (jusqu'à 24 mois) de mésylate de doxazosine aux concentrations maximales tolérées (dose la plus élevée : 40 mg/kg/jour) n'a entraîné aucune carcinogénicité chez le rat.

Une étude similaire effectuée sur la souris (jusqu'à 18 mois d'administration dans l'alimentation) n'a pas, elle non plus, révélé de signe de carcinogénicité. Toutefois, les résultats étaient peu probants, car on avait omis d'utiliser la dose maximale tolérée de doxazosine. Une étude ultérieure de 24 mois avec administration du mésylate de doxazosine dans les aliments aux doses maximales tolérées (dose la plus élevée : 120 mg/kg/jour) n'a montré aucun effet carcinogène chez la souris. L'ASC (mesure de l'exposition systémique) correspondant aux doses les plus élevées étudiées chez le rat et la souris est 8 fois et 4 fois, respectivement, plus élevée que celle qui résulte de l'administration de 16 mg/jour chez l'humain.

Reproduction et tératologie					
ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
Étude sur la fertilité générale					
rat Charles iver CD)	orale	0 5 10 20	10 ou 20 M + 40 F	Mâles : 60-70 jours avant l'accouplement. Femelles : 14 jours avant l'accouplement et pendant la gestation	<u>Fertilité</u> : effet observé chez les mâles : à 10 et à 20 mg/kg, réduction de la fréquence des accouplements (~17 %) et du pourcentage aboutissant à une gestation (~23 %). Aucun signe de tératogénicité, aucun effet sur la parturition, la croissance ou le développement du fœtus ni sur le développement postnatal de la fonction reproductrice des petits.
Étude sur la fertilité chez les mâles (réversibilité)					
rat (Charles River CD)	orale	0 20	25 M	Mâles (25 groupes) traités pendant 13, 27 ou 62 jours. Chaque mâle pouvait s'accoupler avec une femelle non traitée, au moins 2 fois, pendant jusqu'à 7 jours et nuits. Femelles sacrifiées le 14 ^e jour après l'accouplement.	Aucun effet sur la fréquence d'accouplement. Pour la durée du traitement (mâles) : réduction du pourcentage des accouplements aboutissant à une gestation (c.-à-d. inférieur, 70-78 % des femelles étant devenues gravides contre 92- 100 % des femelles témoins). Effet réversible 2 semaines après le retrait du médicament.
Tératologie					

Reproduction et tératologie					
ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
lapin (New Zealand White)	orale	0	19 F	Jours 7 à 18 de la gestation	Aucun effet.
		10			
		20			
		40			
Étude périnatale et postnatale					
rat (Charles River CD)	orale	0	20 F	Jour 15 de la gestation jusqu'à la parturition et pendant l'allaitement.	<p><u>Mères</u> : ptose, vasodilatation et dilatation vaginale. À 10 et 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant la gestation. À 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant l'allaitement. Accroissement de la consommation d'aliments pendant la gestation.</p> <p><u>Petits</u> : à 40 mg/kg/jour, réduction du poids corporel pendant l'allaitement. Retard dans le développement (apparition des réflexes et des incisives, ouverture du conduit auditif et des paupières. Test en champ libre (<i>open-field</i>) : diminution de la défécation dans le groupe recevant la dose élevée.</p>
		2,5			
		10			
		40			

Des études sur le rat ont montré une réduction de la fécondité chez les mâles qui ont reçu par voie orale des doses de 20 mg/kg/jour (mais pas chez ceux qui ont reçu des doses de 5 et de 10 mg/kg/jour); l'ASC correspondante est environ 4 fois plus élevée que celle obtenue chez l'humain à la dose de 12 mg/jour. Cet effet s'est résorbé dans les deux semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

Alabaster VA, Davey MJ.

The alpha-1 adrenoceptor antagonist profile of doxazosin; preclinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):9s-17s.

Barry AC, Kirby RS.

Doxazosin: Antihypertensive effect in hypertensive vs. normotensive BPH patients with BPH. *AJH* 1993;6(5 Pt. 2):94A(Abstract 1101).

Bartels ACC, de Vries PMJM, Oe LP, *et al.*

Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. *Am Heart J* 1988;116:1772-1777.

Castrignano R, D'Angelo M, Pati T, *et al.*

A single-blind study of doxazosin in the treatment of mild to moderate essential hypertensive patients with concomitant non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1988;116:1778-1784.

Cox DA, Leader JP, Milson JA, Singleton W.

The antihypertensive effect of doxazosin: a clinical overview. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):83s-90s.

Cubeddu LX, Pool JL, Bloomfield R.

Effect of doxazosin monotherapy on blood pressure and plasma lipids in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:158-167.

de Leeuw PW, Van Es PN, De Bos R, Birkenhager WH.

Acute renal effects of doxazosin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):41s-43s.

Elliott HL, Meredith PA, Vincent J, *et al.*

Clinical pharmacological studies with doxazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:27S-31S.

Englert RG, Mauersberger H.

A single-blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponders to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am Heart J* 1988;116:1826-1832.

Frick MH, Cox DA, Himanen P, *et al.*

Serum lipid changes in a one-year, multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenolol for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:61G-67G.

Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, et al.

Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-115.

Gillin, AG, Fletcher MB, Horvath, JS, Hutton BF, Bautovich GJ, Tiller DJ.

Comparison of doxazosin and atenolol in mild hypertension, and effects on exercise capacity, hemodynamics and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1989;63:950-954.

Graham RM.

Selective alpha-1 adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 1984;53(3):16A-20A.

Hayduk K, Schneider HT.

Antihypertensive effects of doxazosin in systemic hypertension and comparison with terazosin. *Am J Cardiol* 1987;59:95G-98G.

Holme I, Fauchald P, Rugstad HE, Stokke HP.

Preliminary results of the Norwegian doxazosin postmarketing surveillance study: a twelve-week experience. *Am Heart J* 1991;121(Number 1, Part 2):2260-2267.

Horder M-H, Barlage U.

Double-blind comparative study of doxazosin and captopril. *Muench Med Wschr* 1988;130:819-822.

Kaplan SA, Meade D'Alisera P, Quiñones S, Solda K.A.

Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46(4):512-517.

Kaye B, Cussans NJ, Faulkner JK, Stopher DA, Reid JL.

The metabolism and kinetics of doxazosin in man, mouse, rat and dog. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):19s-25s.

Kirby RS, Chapple CR, Christmas TJ.

Doxazosin: Minimal blood pressure effects in normotensive BPH patients. *J Urol* 1993; 149(4):434A(Abstract 886).

Kirby RS, Chapple CR, Sethia K. *et al.*

Morning vs evening dosing with doxazosin in benign prostatic hyperplasia: efficacy and safety. *Prostatic Cancer and Prostatic Diseases* 1998; 1:163-171.

Langdon CG, Packard RS.

Doxazosin in hypertension: Results of a general practice study in 4809 patients. *BJCP* 1994;48(6):293-298.

Lepor H, Baumann M, Shapiro E.
Binding and functional properties of doxazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *The Prostate* 1990;16:29-38.

Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H.
Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:45S-54S.

Scott PJW, Hosie J, Scott MGB.
A double-blind and crossover comparison of once-daily doxazosin and placebo with steady-state pharmacokinetics in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:119-123.

Smyth P, Pringle S, Jackson G, *et al.*
24 hour control of blood pressure by once daily doxazosin: a multicentre double-blind comparison with placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:613-618.

Torvick D, Madsbu H-P.
An open one-year comparison of doxazosin and prazosin for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:68G-72G.

Torvick D, Madsbu H-P.
Multicenter 12 week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986;(21 Suppl 1):69s.

Trost BN, Wiedmann P, Riesen W, *et al.*
Comparative effects of doxazosin and hydrochlorothiazide on serum lipids and blood pressure in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:99G-104G.

van Zweften P, Timmermans P, van Brummelen P.
Role of alpha adrenoceptors in hypertension and antihypertensive drug treatment. *Am J Med* 1984;(77):17.

Wessels F.
Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild or moderate essential hypertension. *Am Heart J* 1991;121(Number 1, Part 2):299-303.

Young RA, Brogden RN.
Doxazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs* 1988;35:525-541.

Monographie de produit de Cardura-1, -2 et -4, Pfizer Canada Inc., 18 septembre 2012
(date de révision) Numéro de contrôle : 156309.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PR MYLAN-DOXAZOSIN

(Comprimés de doxazosine, Norme du fabricant)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de MYLAN-DOXAZOSIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs qui reçoivent MYLAN-DOXAZOSIN pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate ou de l'hypertension. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-DOXAZOSIN. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-DOXAZOSIN parce que vous êtes atteint d'hyperplasie bénigne de la prostate ou d'hypertension (haute pression). Ce dépliant décrit MYLAN-DOXAZOSIN en tant que traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Qu'est-ce que l'hyperplasie bénigne de la prostate?

L'hyperplasie bénigne de la prostate est une augmentation du volume de la prostate, qui survient chez la majorité des hommes après l'âge de 50 ans. La prostate est située sous la vessie et entoure l'urètre, le canal qui permet à l'urine de sortir de la vessie. Les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate peuvent être causés par un resserrement des muscles de la prostate. Lorsque les muscles à l'intérieur de la prostate se resserrent, ils peuvent comprimer l'urètre et ralentir l'écoulement de l'urine. Les symptômes suivants peuvent alors apparaître :

- jet d'urine faible ou interrompu;
- sensation de ne pas pouvoir vider complètement la vessie;
- sensation de retard ou d'hésitation au moment de commencer à uriner;
- besoin fréquent d'uriner, surtout la nuit;
- sensation d'un besoin urgent d'uriner.

Le terme médical « hypertension » (ou « haute pression ») désigne une tension artérielle élevée. Lorsque le sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression contre les parois, un peu comme de l'eau dans un tuyau d'arrosage. La tension artérielle correspond à cette « pression ». Une élévation de la tension artérielle (comme l'augmentation de la pression de l'eau dans le tuyau parce que l'embout est partiellement bloqué) peut causer des lésions au cœur et aux vaisseaux sanguins.

Même si plusieurs années peuvent s'écouler sans que vous ressentiez de symptômes, l'hypertension peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une maladie rénale et d'autres complications graves.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-DOXAZOSIN bloque les récepteurs alpha₁-adrénergiques des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate. Le blocage de ces récepteurs permet aux muscles lisses du col de la vessie et de la prostate de se relâcher et réduit le tonus musculaire. Ainsi, on peut observer une amélioration rapide du débit urinaire et une diminution des symptômes en 1 à 2 semaines. Toutefois, les patients ne réagissent pas tous de la même façon au traitement. Comme chaque cas est différent, tenez compte des points suivants:

- Avant de commencer un traitement par MYLAN-DOXAZOSIN, vous devez subir un examen urologique complet pour établir la gravité de votre état et éliminer le besoin immédiat d'une opération ou la possibilité d'un cancer de la prostate.
- On sait que MYLAN-DOXAZOSIN peut améliorer votre état, mais on ne sait pas s'il diminue le besoin d'une intervention chirurgicale.
- MYLAN-DOXAZOSIN ne guérit pas l'hyperplasie bénigne de la prostate; c'est un médicament qui facilite l'écoulement de l'urine et diminue les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Il se peut que certains patients subissent des effets indésirables inconfortables à la suite du traitement par MYLAN-DOXAZOSIN.

De plus, MYLAN-DOXAZOSIN abaisse la tension artérielle en causant le relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui permet au sang de circuler plus facilement dans le corps.

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

Ne prenez pas MYLAN-DOXAZOSIN si vous avez une allergie connue à ce médicament (mésylate de doxazosine) ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir la liste plus loin).

Il ne doit pas non plus être utilisé par les patients ayant une sensibilité connue aux quinazolines (comme la prazosine et la tétrazosine).

L'ingrédient médicinal :

Mésylate de doxazosine

Les ingrédients non médicinaux importants :

Lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium et glycolate d'amidon sodique.

La présentation :

Comprimés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg (doxazosine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-DOXAZOSIN, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE-5) comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil, étant

donné le risque d'hypotension (basse tension artérielle) associé à la prise simultanée de ces médicaments;

- vous prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament en vente libre et produit à base de plantes médicinales, ou si vous consommez régulièrement de l'alcool;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie des reins ou du foie;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes d'estomac ou des intestins;
- vous souffrez de dystrophie musculaire ou d'un autre trouble neuromusculaire;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter.

Après la prise des premières doses, MYLAN-DOXAZOSIN peut causer une chute soudaine de la tension artérielle. Vous pourrez vous sentir étourdi, sur le point de vous évanouir ou avoir une sensation de tête légère, surtout lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. Ces effets sont plus susceptibles de se produire les premiers jours, mais ils peuvent survenir n'importe quand pendant le traitement. Ils peuvent aussi se produire quand vous recommencez à prendre le médicament après un arrêt du traitement. Si vous ressentez ces effets, vous devez en parler à votre médecin. Il vous dira à quels intervalles vous devez le voir et faire mesurer votre tension artérielle.

En règle générale, vous devez être prudent en prenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE-5) comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil si vous prenez aussi MYLAN-DOXAZOSIN, étant donné le risque d'hypotension (basse tension artérielle) grave associé à la prise simultanée de ces médicaments.

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-DOXAZOSIN pour traiter les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate ou l'hypertension, et non le cancer de la prostate. Il arrive que certains hommes souffrent en même temps d'hyperplasie bénigne de la prostate et de cancer de la prostate. Les médecins recommandent habituellement un examen annuel pour dépister le cancer de la prostate chez les hommes de 50 ans et plus (40 ans, s'il y a eu des cas de cancer de la prostate dans la famille). Vous devez continuer à subir cet examen pendant votre traitement par MYLAN-DOXAZOSIN. MYLAN-DOXAZOSIN ne sert pas à traiter le cancer de la prostate.

Antigène prostatique spécifique ou APS R Votre médecin a peut-être fait mesurer le taux d'APS dans votre sang. Il sait que MYLAN-DOXAZOSIN ne modifie pas le taux d'APS. Vous pourrez demander plus d'explications à votre médecin s'il a fait mesurer votre taux d'APS.

Vos symptômes devraient diminuer de 1 à 2 semaines après le début du traitement. Pendant le traitement par MYLAN-DOXAZOSIN, vous devrez subir des examens régulièrement pour faire évaluer l'état de votre prostate et surveiller votre tension

artérielle. Suivez les conseils de votre médecin en ce qui concerne la fréquence de ces examens.

Il faut savoir que les effets de l'alcool peuvent s'intensifier ou se prolonger. Vous devez donc faire preuve de prudence si vous buvez de l'alcool; vous pouvez aussi éviter d'en boire.

Si vous consultez d'autres médecins, n'oubliez pas de leur indiquer tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

La liste suivante énumère les médicaments qui peuvent interagir avec MYLAN-DOXAZOSIN :

- médicaments contre la dysfonction érectile (sildénafil, tadalafil, vardénafil);
- médicaments contre l'hypertension, y compris les diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau) et autres classes de médicaments.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous consommez de l'alcool.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez à la lettre les directives du médecin sur la façon de prendre MYLAN-DOXAZOSIN.

Pour le traitement de l'hypertension :

Dose habituelle pour les adultes : 1 mg une fois par jour pour commencer. La dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg, une fois par jour.

Pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate :

Dose habituelle pour les adultes : 1 mg une fois par jour pour commencer. La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 mg, une fois par jour.

L'augmentation de la dose doit se faire graduellement et avec prudence en raison de la survenue possible d'étourdissements ou de vertiges.

MYLAN-DOXAZOSIN a été prescrit uniquement pour vous; n'en donnez pas à quelqu'un d'autre.

Avertissez votre médecin si une autre maladie survient pendant votre traitement par MYLAN-DOXAZOSIN; informez-le de tous les nouveaux médicaments d'ordonnance ou en vente libre que vous prenez. Si vous voyez un autre médecin pour d'autres problèmes de santé, dites-lui que vous prenez MYLAN-DOXAZOSIN.

Vous pouvez prendre MYLAN-DOXAZOSIN le matin ou le soir, avec ou sans nourriture. Si vous prenez MYLAN-DOXAZOSIN au coucher et sentez le besoin pendant la nuit d'aller à la salle de bain, levez-vous lentement et prudemment jusqu'à ce que vous connaissiez l'effet que le médicament a sur vous. Il est important de toujours vous lever lentement d'une chaise ou du lit jusqu'à ce

que vous sachiez comment vous réagissez à MYLAN-DOXAZOSIN. Vous ne devez ni conduire ni effectuer des tâches dangereuses jusqu'à ce que vous soyez habitué à l'effet du médicament. Si vous commencez à vous sentir étourdi, asseyez-vous ou étendez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Dose oubliée : Avertissez votre médecin si, pour une raison ou pour une autre, vous ne prenez pas le médicament pendant quelques jours. Vous devrez peut-être alors recommencer à la dose de 1 mg et l'augmenter graduellement, tout en faisant attention au risque d'étourdissements.

Combien de temps faut-il prendre MYLAN-DOXAZOSIN?

Vous devez prendre MYLAN-DOXAZOSIN tant et aussi longtemps que votre médecin le jugera nécessaire.

Surdose :

Si vous prenez trop de comprimés par accident, appelez immédiatement un centre antipoison.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, MYLAN-DOXAZOSIN peut causer des effets secondaires chez certains patients.

Les effets secondaires que vous pourriez ressentir avec MYLAN-DOXAZOSIN sont la somnolence, la fatigue, l'enflure des pieds, l'essoufflement, la prise de poids, les maux de tête et une diminution du nombre de globules blancs.

Vous risquez aussi d'avoir des éjaculations sèches ou réduites, ou d'autres troubles de l'éjaculation. Ce trouble peut être sans danger, mais pourrait donner lieu à une infertilité temporaire pendant que vous prenez le médicament.

La plupart des effets secondaires sont légers. Parlez à votre médecin de tout effet inhabituel que vous notez.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Cela est extrêmement rare, mais MYLAN-DOXAZOSIN et d'autres médicaments semblables ont entraîné une érection douloureuse qui a duré plusieurs heures et qui n'était soulagée ni par des rapports sexuels ni par la masturbation. Cet état est sérieux, et si on ne le traite pas, il peut mener à l'incapacité permanente d'avoir une érection. Si vous avez une érection anormalement prolongée, appelez votre médecin ou rendez-vous à l'urgence le plus tôt possible.

Si vous ressentez un des effets secondaires suivants, vous devez arrêter de prendre MYLAN-DOXAZOSIN et communiquer immédiatement avec votre médecin, car ces effets sont potentiellement dangereux :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.			
Effet/Symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Étourdissement Impression de s'évanouir Sensation de tête légère		✓ ✓ ✓	
Érection douloureuse/ qui dure plusieurs heures			✓
Douleurs à la poitrine			✓
Battements du coeur trop rapides, trop forts ou irréguliers			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus durant le traitement par MYLAN-DOXAZOSIN, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 16 mai 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca