

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDom-DOXAZOSIN

Comprimés de mésylate de doxazosine, norme maison

1 mg, 2 mg et 4 mg

Antihypertenseur

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

DOMINION PHARMACAL
6111 Ave. Royalmount, Suite 100
Montréal, Quebec
H4P 2T4

Date de révision:
3 mars 2017

Numéro de contrôle: 202195

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Dom-DOXAZOSIN

Comprimés de mésylate de doxazosine, norme maison

1 mg, 2 mg et 4 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antihypertenseur

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Pharmacodynamie

Hypertension

L'administration du 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 mm de Hg pour la tension systolique et de 5 à 9 mm de Hg pour la tension diastolique. En orthostatisme, la réponse au traitement a eu tendance à dépasser ces chiffres de 3 à 5 mm de Hg. 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 ≥ 65 ans et les patients < 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 des lipoprotéines de basse densité (LDL) (4,3 %), ainsi qu'une augmentation du rapport cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL)/cholestérol total (4,3 %) comparativement au groupe placebo. On n'a constaté aucune variation significative en ce qui concerne les taux de 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 adrénergiques 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 2 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 2 mg a amélioré le débit urinaire maximal de 3,4 mL/s et réduit la résistance urétrale de 7,5 à 13,5 cm.H₂O contre 0,6 mL/s et 3,3 cm.H₂O 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 ≤ 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 du 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 Dom-DOXAZOSIN en une dose unique, le matin ou le soir (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Le mésylate de doxazosine est principalement métabolisé, essentiellement par O-déméthylation du noyau quinazoline ou par hydroxylation du groupement benzodioxane. La doxazosine est largement métabolisée par le foie. Selon les études in vitro, sa principale voie d'élimination passe par la CYP3A4, bien que les voies métaboliques de la CYP2D6 et de la CYP2C9 interviennent aussi, mais dans une moindre mesure (*voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses*). 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 des 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*).

Des études comparatives de biodisponibilités ont été réalisées pour comparer les paramètres pharmacocinétiques des comprimés Dom-DOXAZOSIN à 4 mg (Dominion Pharmocal) versus les comprimés CARDURA-4^{MD} à 4 mg (Pfizer Canada inc.) sous condition de jeûne. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE DISPONIBILITÉ

Mésylate de doxazosine (1 x 4 mg)				
De données mesurées Moyenne Géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng.h/mL)	431,97 450,25 (29,09)	430,17 449,12 (30,40)	100	96 à 105
ASC _I (ng.h/mL)	465,30483,20 (28,45)	460,82 480,24 (29,62)	101	96 à 106
C _{max}	30,22 90,97 (22,81)	28,91 29,30 (17,42)	105	99 à 110
T _{max} (h)	1,79 (57,02)	1,95 (44,39)	--	
T _{1/2} [§] (h)	13,52 (25,16)	13,63 (27,36)	--	

* Dom-DOXAZOSIN, Dominion Pharmacal, Canada

[†] CARDURA-4^{MD}, Pfizer Canada inc., Canada

[§] Pour T_{max} et T_{1/2}, seule la moyenne arithmétique est présentée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Dom-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.

Dom-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

Dom-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 (≤ 4 ans). Dom-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

Dom-DOXAZOSIN est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition** de la monographie du produit.
- chez les patients présentant une sensibilité connue à d'autres quinazolines (p. ex., prazosine, térazosine)..
- chez les patients qui sont porteurs d'une maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, car le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de Dom-DOXAZOSIN.

MISES EN GARDE

Syncope et effet de « première dose »

La première dose ou les quelques premières doses de Dom-DOXAZOSIN (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 Dom-DOXAZOSIN 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 Dom-DOXAZOSIN, 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 avec 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 ≤ 23 % de tous les patients traités et provoquant l'abandon du traitement dans environ 2 % des cas. Lors d'essais de réglage posologique comparatifs contre placebo, on a noté une fréquence accrue d'effets orthostatiques chez les patients prenant une dose ≥ 8 mg (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 avec le mésylate de doxazosine était ≤ 1 %. Lorsque des doses d'entretien ≤ 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 mm de Hg avec le mésylate de doxazosine et 1/1 mm de Hg 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 le mésylate de doxazosine 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 α_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 $1\ 000/\text{mm}^3$ 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 le mésylate de doxazosine. 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 le mésylate de doxazosine 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 Dom-DOXAZOSIN pour éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

Il ne faut pas administrer Dom-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-bloquants avant l'intervention.

Insuffisance hépatique

Comme tout médicament entièrement métabolisé par le foie, Dom-DOXAZOSIN 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 de Dom-DOXAZOSIN à des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une surveillance attentive. Les études cliniques montrent que le sort du 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 la doxazosine aux patients qui présentent une HBP symptomatique et les affections concomitantes suivantes :

- prostatite fibreuse ou granulomateuse chronique;

- rétention urinaire chronique;
- hématurie macroscopique;
- volume urinaire résiduel élevé (> 200 mL);
- antécédents d'irradiation pelvienne;
- antécédents de chirurgie prostatique;
- hydronéphrose;
- débit urinaire maximal de 5 mL/s;
- calculs urinaires;
- cancer de la prostate;
- lobe moyen de la prostate volumineux;
- dysfonction vésicale neurogène (diabète sucré, parkinsonisme, vessie neurogène non inhibée, etc.);
- calculs prostatiques;
- antécédents récents d'épididymite;
- rétrécissement de l'urètre.

On ne doit pas non plus prescrire la doxazosine aux patients ayant subi l'une ou l'autre des manifestations suivantes au cours des six derniers mois :

- infarctus du myocarde;
- accident ischémique transitoire;
- accident vasculaire cérébral.

Grossesse

Il n'existe pas d'étude portant sur la femme enceinte. Dom-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.

Données chez l'animal : Des études effectuées sur des lapines et des rates gravides auxquelles on avait administré des doses quotidiennes orales ≤ 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

Données chez l'animal : 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 Dom-DOXAZOSIN à une femme qui allaite et, en règle générale, on doit cesser l'allaitement.

Enfants

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

Personnes âgées

Dom-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 (≤ 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 du mésylate de doxazosine (*voir MISES EN GARDE*).

Inhibiteurs de la CYP3A4

Les études in vitro indiquent que la doxazosine est un substrat de la CYP3A4. La prudence est donc de mise si la doxazosine est administrée en concomitance avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine ou le voriconazole (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

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 dans le tableau suivant :

Tableau 1 – Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % lors des essais cliniques comparatifs menés chez des patients atteints d'hypertension légère à modérée

Appareil ou système/manifestation indésirable	mésylate de doxazosine n = 1679 (%)
Toutes les manifestations indésirables	49,0%
Troubles du système nerveux	
Céphalées	16,5
Étourdissements	14,6
Vertiges orthostatiques	8,7
Somnolence	4,9
Paresthésie	1,7
Hypoesthésie	1,6
Troubles généraux et réaction au point d'administration	
Fatigue	14,8
OEdème	6,6
Asthénie	2,7
Douleurs (organisme entier)	1,3
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	3,9
Sécheresse de la bouche	3,4
Diarrhée	2,9
Dyspepsie	2,1
Douleurs abdominales	1,6
Flatulence	1,4
Constipation	1,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	3,9
Rhinite	3,0

Appareil ou système/manifestation indésirable	mésylate de doxazosine n = 1679 (%)
Troubles sanguins et lymphatiques	
Diminution du nombre de plaquettes	3,9
Diminution du nombre de globules blancs	2,4
Diminution de l'hématocrite	1,6
Diminution de l'hémoglobine	1,4
Diminution du nombre de neutrophiles	1,0
Troubles cardiaques	
Palpitations	3,6
Douleurs thoraciques	2,7
Tachycardie	1,6
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Dysfonctionnement sexuel	3,5
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges	3,0
Troubles oculaires	
Anomalies de la vision/de l'accommodation	2,4
Conjonctivite/douleurs oculaires	1,2
Troubles psychiatriques	
Anxiété/nervosité	2,3
Insomnie	2,2
Dépression/apathie	1,6
Affections de la peau et des tissus cutanés	
Éruptions cutanées	1,7
Hyperhidrose	1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	
Crampes musculaires	1,7
Myalgie	1,3
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence mictionnelle accrue	1,2
Polyurie	1,0

Manifestations peu courantes (< 1 %) du médicament observées au cours des essais cliniques

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des sujets dans des essais cliniques comparatifs (n = 1679) :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : angine de poitrine, arythmie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles oculaires : troubles de la sécrétion lacrymale, photophobie

Troubles gastro-intestinaux : incontinence fécale, vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'administration : oedème du visage, fièvre/frissons, oedème généralisé, soif

Infections et infestations : infection

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, goutte, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, gain pondéral

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, dorsalgie, faiblesse musculaire, contractions musculaires

Troubles du système nerveux : amnésie, ataxie, dépersonnalisation, hypertonie, migraine, mouvements anormaux, parésie, syncope, tremblements

Troubles psychiatriques : troubles de la pensée, labilité émotionnelle, rêves morbides

Troubles rénaux et urinaires : troubles urinaires, incontinence urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : douleurs mammaires

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme/bronchite, toux, épistaxis, pharyngite, sinusite

Affections de la peau et des tissus cutanés : alopecie, peau sèche, eczéma, pâleur, prurit, purpura

Troubles sensoriels : altération du goût

Troubles vasculaires : rougeur, bouffées de chaleur, hypotension, ischémie périphérique, hypotension orthostatique

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 ($\geq 1\%$) des sujets dans le cadre d'essais cliniques comparatifs portant sur des patients normotendus ou hypertendus atteints d'HBP figurent dans le tableau suivant :

Tableau 2 – Manifestations indésirables survenues à une fréquence $\geq 1\%$ lors des essais cliniques comparatifs menés chez des patients normotendus et hypertendus atteints d’HBP

Manifestation indésirable	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Toutes les manifestations indésirables	45,0%	66,0%
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	15,6%	20,7%
Céphalées	9,8%	12,2%
Somnolence	3,0%	4,9%
Hypertonie	<1%	1,1%
Paresthésie	<1%	1,1%
Tremblements	-	1,1%
Troubles généraux et réactions au point d’administration		
Fatigue	8,0%	11,6%
OEdème	2,7%	4,9%
Douleur	2,0%	5,1%
Asthénie	<1%	1,1%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2,6%	<1%
Troubles respiratoires	1,1%	2,5%
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	2,3%	3,8%
Douleurs abdominales	2,3%	1,8%
Dyspepsie	1,8%	2,4%
Nausées	1,5%	3,1%
Sécheresse de la bouche	1,4 %	<1%
Constipation	<1%	1,3%
Troubles de l’appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	1,8%	2,9%
Crampes dans les jambes	<1%	1,6%
Arthralgie	<1%	1,3%
Troubles vasculaires		
Hypotension	1,7%	2,5%
Troubles oculaires		
Anomalies de la vision	1,4%	2,2%

Manifestation indésirable	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,2%	1,8%
Douleurs thoraciques	1,2%	3,8%
Arythmie	-	1,1%
Infarctus du myocarde	<1%	1,3%
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,2%	1,3%
Anxiété	1,1%	<1%
Dépression	<1%	3,1%
Diminution de la libido	<1%	2,7%
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	1,2%	1,1%
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Impuissance	1,1%	4,9%
Troubles prostatiques	<1%	1,8%
Absence d'éjaculation	<1%	1,1%
Affections de la peau et des tissus cutanés		
Hyperhidrose	1,1%	<1%
Dermatite	-	1,3%
Éruptions cutanées	<1%	1,3%
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	<1%	1,6%
Hématurie	<1%	1,8%
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
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.

Manifestations indésirables peu courantes (< 1 %) du médicament observées au cours des essais cliniques

Essais cliniques comparatifs de courte durée :

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) :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : angine, bradycardie, infarctus du myocarde, tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie, acouphène

Troubles oculaires : cataracte, conjonctivite, douleurs oculaires, anomalies du champ visuel

Troubles gastro-intestinaux : constipation, flatulence, gingivite, méléna, vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'administration : allergie, asthénie, fièvre, symptômes de type grippal, malaises, frissons, mort subite

Infections et infestations : infections fongiques, sepsis, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale

Trouble du métabolisme et de la nutrition : goutte, hyperglycémie, augmentation de l'appétit, gain pondéral

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, arthrite, hernie, crampes dans les jambes, myalgie, troubles tendineux

Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée : carcinome

Troubles du système nerveux : amnésie, ataxie, dépersonnalisation, hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, troubles d'élocution, syncope

Troubles psychiatriques : troubles de la pensée, confusion, diminution de la libido, dépression, labilité émotionnelle, difficulté de concentration, nervosité, rêves morbides

Troubles rénaux et urinaires : urine anormale, cystite, dysurie, hématurie, troubles de la miction, douleurs rénales, incontinence urinaire, rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : absence d'éjaculation, épидидymite, prurit génital, troubles prostatiques

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, bronchospasme, toux, épistaxis, pneumonie, rhinite, sinusite

Affections de la peau et des tissus cutanés : aggravation du psoriasis, peau sèche, eczéma, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, pâleur, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Troubles sensoriels : altération du goût

Troubles vasculaires : rougeurs, bouffées vasomotrices, hypotension posturale, hémorragie sous-arachnoïdienne

Essais cliniques comparatifs de longue durée :

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 long terme (n = 450) :

Troubles cardiaques : anomalies à l'ECG, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, extrasystole, ischémie myocardique, tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité, otalgie, otite moyenne

Troubles oculaires : conjonctivite, diplopie, anomalies de l'oeil, douleurs oculaires, myopie, anomalies du champ visuel

Troubles gastro-intestinaux : diverticulite, sécheresse de la bouche, gonflement de l'abdomen, oesophagite, flatulence, ulcère gastrique, méléna, hémorragie rectale, ténésme, troubles de la langue, troubles dentaires, hypoplasie dentaire, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : réaction allergique/allergies, fièvre, malaises, frissons

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase

Infections et infestations : infection fongique, herpès, zona

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperglycémie, hyperuricémie, augmentation de l'appétit, hausse du taux d'ASAT, hausse du taux d'ALAT, gain pondéral

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthrite, myalgie, pseudopolyarthrite rhizomélisque

Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée : néoplasme du sein, carcinome, cancer du poumon

Troubles du système nerveux : amnésie, convulsions, dépersonnalisation, encéphalopathie, hypokinésie, migraine, syncope

Troubles psychiatriques : anomalies de la pensée, anxiété, difficultés de concentration, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : urine anormale, cystite, dysurie, oligurie, polyurie, incontinence urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : anomalies séminales, épидидymite, douleurs périnéales, dysfonctionnement sexuel

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, pharyngite, rhinite

Affections de la peau et des tissus cutanés : hyperhidrose, éruptions maculopapuleuses, onychopathie, réaction de photosensibilité, prurit, purpura, séborrhée, trouble cutané, hypertrophie cutanée, urticaire

Troubles vasculaires : aggravation de l'hypertension, anévrisme, trouble/accident vasculaire cérébral, bouffées vasomotrices, hypertension, claudication intermittente

Les données des études ouvertes à long terme (≤ 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 : cholostase, troubles de l'éjaculation, y compris éjaculation rétrograde, gynécomastie, hépatite, syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (*voir PRÉCAUTIONS*, Ophtalmologie), ictère, parosmie, priapisme et calculs rénaux.

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 le mésylate de doxazosine chez l'homme.

Si l'administration du mésylate de doxazosine 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.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il faut individualiser la posologie. Dom-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) peut être prise le matin ou le soir.

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

Lorsque Dom-DOXAZOSIN 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 par Dom-DOXAZOSIN, il peut être nécessaire de réduire la dose de Dom-DOXAZOSIN et de procéder à un nouveau réglage posologique tout en exerçant une étroite surveillance.

Si l'administration de Dom-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 Dom-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 > 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 Dom-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 Dom-DOXAZOSIN si l'on a atteint la dose maximale tolérée et que l'amélioration du débit urinaire < 25%, si les effets secondaires causés par la doxazosine sont plus inconfortables que les symptômes de l'HBP ou si le patient présente une complication urinaire consécutive à l'HBP pendant le traitement par la doxazosine.

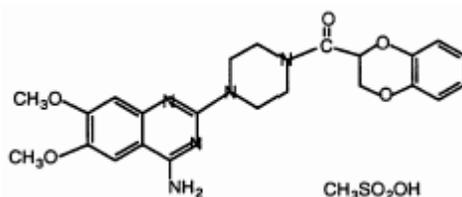
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commercial : Dom-DOXAZOSIN

Nom propre : Mésylate de doxazosine

Nom chimique : Méthanesulfonate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-(1,4-benzodioxan-2-ylcarbonyl) pipérazine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₃H₂₅N₅O₅·CH₄O₃S

Masse moléculaire : 547,6 g/mol

Description : Le mésylate de doxazosine est une substance solide à structure cristalline, d'aspect uniforme et de couleur blanc à blanc cassé. Il est tout à fait soluble dans le diméthylsulfoxyde, soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'eau (0,8 % p/v à 25 °C), et très faiblement soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène. Le pKa de la doxazosine est de 6,93 à 25°C, et le point de fusion du mésylate de doxazosine est de 273,7°C.

Stabilité et conservation

Conserver entre 15°C et 30°C.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

- 1 mg :** Chaque comprimé blanc, rond, portant l'inscription « DOXA 1 » d'un côté et rien de l'autre, contient : du mésylate de doxazosine qui est équivalent à 1 mg de doxazosine. Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate de sodique et stéarate de magnésium. Disponible en bouteilles de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 comprimés.
- 2 mg :** Chaque comprimé blanc, oblong, portant l'inscription « D » rainure « 2 » d'un côté et rien de l'autre, contient : du mésylate de doxazosine qui est équivalent à 2 mg de doxazosine. Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate sodique et stéarate de magnésium. Disponible en bouteilles de PEHD de 100 comprimés.
- 4 mg:** Chaque comprimé blanc, en forme de losange, portant l'inscription « D » rainure « 4 » d'un côté et rien de l'autre, contient : du mésylate de doxazosine qui est équivalent à 4 mg de doxazosine. Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate sodique et stéarate de magnésium. Disponible en bouteilles de PEHD de 100 comprimés.

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 ($DE_{50}=0,06$ mg/kg, i.v.) qu'à la noradrénaline ($DE_{50}<10$ 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 alpha₂ 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 alpha, postsynaptiques. La préparation d'artère pulmonaire superfusée du lapin a été utilisée pour montrer que la doxazosine est hautement sélective (activité présynaptique $CE_{20}=2 \times 10^{-5}$ M vs activité postsynaptique $CE_{20}=2,4 \times 10^{-8}$ 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 ≥ 65 ans ($n = 204$) et chez les patients < 65 ans ($n = 1344$) 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 ≥ 65 ans, et de 13/11 mmHg chez les patients < 65 ans.

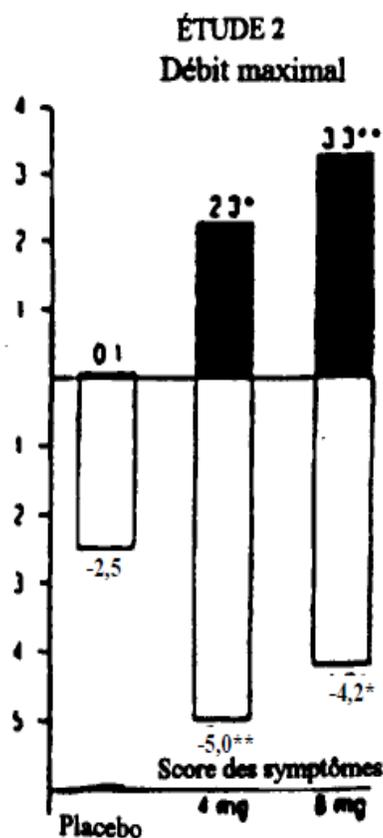
Des études de pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez des patients hypertendus recevant des doses de doxazosine de 2 à 16 mg une fois par jour ont révélé une cinétique linéaire et une proportionnalité des doses. Dans deux études, à la suite de l'administration par voie orale de 2 mg, une fois par 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 du 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 dans le tableau 3; 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 3. Résumé des données sur l'efficacité dans des essais comparatifs contre placebo



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

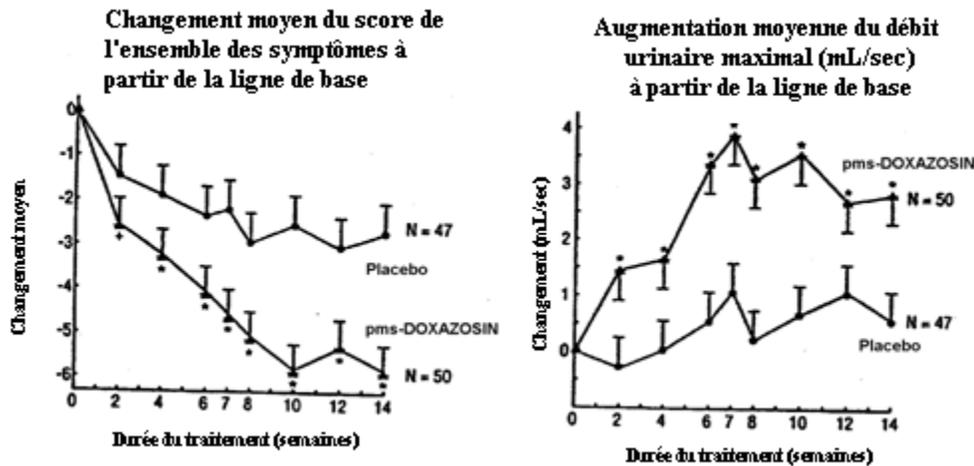
- a Questionnaire AUA (écart 0-30) dans les études 1 et 3
 - b Questionnaire de Boyarsky modifié (écart de 7 à 39) dans l'étude 2
 - c Variation par rapport à la phase d'évaluation de l'efficacité d'une dose fixe, 22-26 heures après la prise dans les études 1 et 3 et 2-6 heures après la prise pour l'étude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

Dans une étude à dose fixe (étude 2), le traitement par 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 3) 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 1 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).

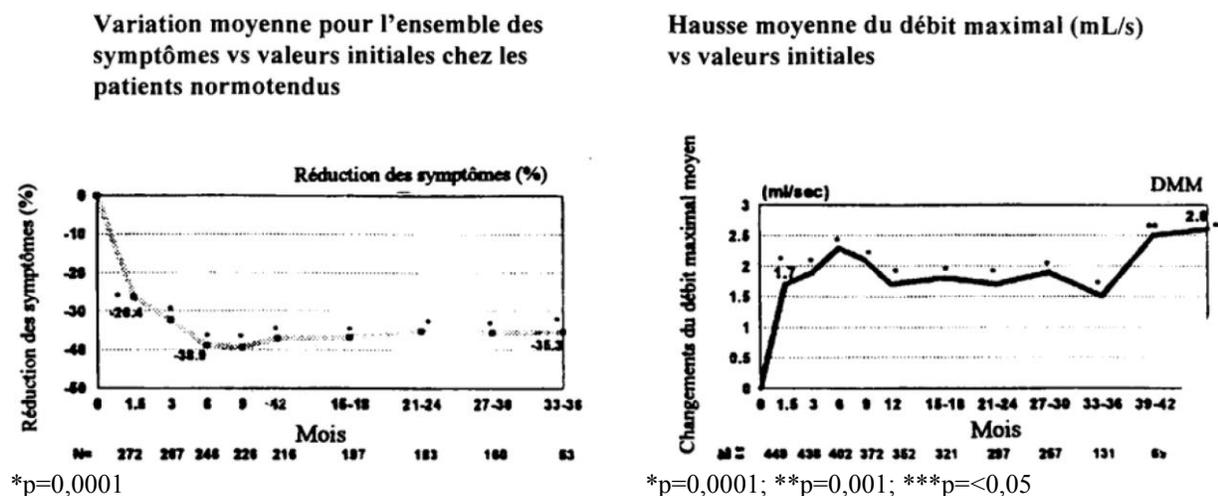
La figure 1 illustre le début et l'évolution du soulagement des symptômes et de l'augmentation du débit urinaire observés dans l'étude 1.

Figure 1



Chez les patients atteints d'HBP (n = 450) traités pendant des périodes ≤ 4 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



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 du mésylate de doxazosine à des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas produit de baisse d'importance clinique de la tension artérielle (tableau 4). Le pourcentage de patients normotendus dont la tension systolique en position assise était < 90 mm de Hg et/ou la tension diastolique < 60 mm de Hg, 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 la doxazosine contre 5% pour le placebo, une différence non significative sur le plan statistique.

Tableau 4. 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 mm de Hg) dans toutes les études comparatives contre placebo menées à double insu aux É.-U.

	Groupe	n	Valeurs initiales	Variation moyenne
TA systolique	Mésylate de doxazosine	183	128,8	-4,9*
Position assise (mm de Hg)	Placebo	85	128,4	-1,4
TA systolique	Mésylate de doxazosine	183	79,6	-2,4*
Position assise (mm de Hg)	Placebo	85	79,2	-1,2

*p≤0,05 par rapport au placebo.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ESPECE	SEXE	VOIED'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (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 orale du médicament, on a observé chez les animaux : dilatation de la vulve (femelles), ptose et prostration; ces signes ont duré ≤ 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	Toutes les doses : réduction des mouvements spontanés liée à la dose, dépression, ptose, prostration, descente des testicules, dilatation vaginale. <u>À 150, 300 et 600 mg/kg/jour</u> : inhibition de la croissance liée à la dose. <u>À 600 mg/kg/jour</u> : 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. Hausses des taux d'ASAT et d'ALAT à 600 et 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 600 mg/kg/jour et à 150 mg/kg/jour (mâles). 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 myocardique à 300 et 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.
Chien	Orale	0 1 4 16	3 M + 3 F	13 semaines	<u>Toutes les doses</u> : réduction de la tension artérielle. Ni l'autopsie ni l'examen histopathologique n'ont révélé d'anomalie liée au médicament
Rat	Orale (aliments)	0 5 20 80	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

Toxicologie

Toxicité chronique et subaiguë

ESPECE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
					totales, après 3 et 6 mois. Aussi, hémococoncentration à 5 et 20 mg/kg et hémomodilution 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).
Rat	Orale	0 5 20 50 100	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.
Rat (12 mois au début de l'étude)	Orale	0 10 20 40	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.
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.

Mutagénicité				
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	in vitro	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	in vitro	Aucun signe de mutagénicité
Slater <i>et al.</i> : 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	in vitro	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	in vitro i.p.	Aucun signe d'activité mutagène
Test cytogénétique in vivo	Moelle osseuse de souris	1 mg/kg (dose unique) 0,5 mg/kg/jour (5 jours)	in vivo i.p. s.c.	
Test cytogénétique in vivo	Lymphocytes humains	10 µg/mL de milieu de culture	in vitro	Aucun signe de lésions chromosomiques

Des études de mutagénicité 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 (≤ 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 (≤ 18 mois d'administration dans l'alimentation, doses ≤ 40 mg/kg/jour) 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
Fertilité générale					
Rat (Charles River 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.	Fertilité : 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					
Lapin (New Zealand White)	orale	0 10 20 40	19 F	Jours 7 à 18 de la gestation	Aucun effet.
Étude périnatale et postnatale					
Rat	orale	0	Jour 15 de la		<u>Mères</u> : ptose, vasodilatation et

Reproduction et tératologie					
ESPECE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
(Charles River CD)		2,5 10 40	gestation jusqu'à la parturition et pendant l'allaitement.		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. <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.

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 2 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alabaster VA, Davey MJ. The alpha-1 adrenoceptor antagonist profile of doxazosin; preclinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21(Suppl 1):9s-17s.
2. Barry AC, Kirby RS. Doxazosin: Antihypertensive effect in hypertensive vs. normotensive BPH patients with BPH. *AJH* 1993;6(5 Pt. 2): 94A(Abstract 1101).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Elliott HL, Meredith PA, Vincent J, *et al.* Clinical pharmacological studies with doxazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21:27S-31S.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. Graham RM. Selective alpha-1 adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 1984; 53(3):16A-20A.
14. Hayduk K, Schneider HT. Antihypertensive effects of doxazosin in systemic hypertension and comparison with terazosin. *Am J Cardiol* 1987; 59:95G-98G.
15. 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.
16. Horder M-H, Barlage U. Double-blind comparative study of doxazosin and captopril. *Muench Med Wschr* 1988; 130: 819-822.
17. 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.
18. 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.
19. Kirby RS, Chapple CR, Christmas TJ. Doxazosin: Minimal blood pressure effects in normotensive BPH patients. *J Urol* 1993; 149(4): 434A(Abstract 886).
20. 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.
21. Langdon CG, Packard RS. Doxazosin in hypertension: Results of a general practice study in 4809 patients. *BJCP* 1994;48(6):293-298.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. van Zweften P, Timmermans P, van Brummelen P. Role of alpha adrenoceptors in hypertension and antihypertensive drug treatment. *Am J Med* 1984;(77):17.
30. 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.
31. 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.
32. Monographie de produit : CARDURA 1-2-4^{MD}, Pfizer Canada inc., Date de révision: 26 août 2016. Numéro de contrôle 195152.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Dom-DOXAZOSIN

Comprimés de mésylate de doxazosine, norme maison

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Dom-DOXAZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs recevant Dom-DOXAZOSIN pour traiter une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou l'hypertension. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Dom-DOXAZOSIN. Pour toute question au sujet de 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 Dom-DOXAZOSIN parce que vous êtes atteint d'une maladie appelée hyperplasie bénigne de la prostate ou de haute pression (hypertension). Cette notice porte exclusivement sur Dom-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 excréteur qui draine l'urine 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.

L'**hypertension** est le terme médical employé pour une haute pression sanguine. Lorsque le sang s'écoule à travers les vaisseaux sanguins, il exerce une pression sur leur paroi, un peu comme l'eau exerçant une force sur la face intérieure d'un tuyau. La pression sanguine est comme cette force. Quand la pression sanguine est élevée (comme la pression de l'eau dans un tuyau lorsque le robinet est partiellement fermé), des dommages peuvent être causés au cœur et aux vaisseaux sanguins.

Bien que vous ne ressentiez pas de symptômes et même pendant plusieurs années, l'hypertension peut entraîner un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, des maladies rénales et autres maladies graves.

Comment Dom-DOXAZOSIN agit-il?

Dom-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 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 Dom-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 Dom-DOXAZOSIN peut améliorer votre état, mais on ne sait pas s'il diminue le besoin d'une intervention chirurgicale.
- Dom-DOXAZOSIN ne guérit pas l'hyperplasie bénigne de la prostate; c'est un médicament qui facilite l'écoulement de l'urine et améliore les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Il se peut que certains patients subissent des effets indésirables incommodes à la suite du traitement par Dom-DOXAZOSIN.

De façon similaire, Dom-DOXAZOSIN réduit la pression sanguine en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à ce que le sang circule plus facilement à travers le corps.

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

Dom-DOXAZOSIN ne devrait pas être utilisé si vous avez des allergies connues au Dom-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) ou tout autre ingrédient non-médicinal (voir la liste ci-bas).

Il est également contre-indiqué chez les patients ayant une sensibilité connue aux quinazolines (tel que prazosin et tetrazosin).

L'ingrédient médicamenteux est :

Mésylate de doxazosine

Les ingrédients non-médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate sodique et stéarate de magnésium

Les formes posologiques sont :

Comprimés: 1 mg, 2 mg, and 4 mg (doxazosine)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser Dom-DOXAZOSIN, consulter votre médecin ou pharmacien dans les cas suivants:

- vous prenez un inhibiteur de phosphodiesterase (PDE-5) tel que le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil, à cause de vos risques de développer une hypotension (pression sanguine faible).
- Vous prenez d'autres médicaments, incluant ceux que vous pouvez acheter sans prescription, les produits naturels (à base d'herbes médicinales), ou si vous buvez de l'alcool;
- Vous avez ou avez eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- Vous avez des problèmes cardiaques;
- Vous avez ou avez eu une maladie des reins ou du foie;
- Vous avez ou avez eu des problèmes de l'estomac ou des intestins;
- Vous souffrez de dystrophie musculaire ou autres troubles neuromusculaires;
- Vous êtes enceinte ou planifiez devenir enceinte;
- Vous allaitez ou planifiez allaiter.

Dom-DOXAZOSIN peut causer des chutes soudaines de pression sanguine après la première dose ou les quelques premières doses. Vous pourriez vous sentir étourdi, sentir que vous êtes sur le point de vous évanouir ou avoir un sentiment de tête légère particulièrement en vous levant d'une position assise ou couchée, ce qui risque de se produire à plus fortes chances après les quelques premières doses, mais aussi à tout moment pendant que vous prenez ce médicament. Ces effets peuvent également survenir si vous arrêtez de prendre le médicament et qu'après vous recommencez le traitement. Si vous vous sentez étourdi, sur le point de vous évanouir, ou avez un sentiment de tête légère, vous devez contacter votre médecin. Votre médecin vous indiquera à quelle fréquence vous devez lui rendre visite et à quelle fréquence vous devez vérifier votre pression sanguine.

En général, vous devez être prudent si vous utiliser un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE-5) tel que le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil, pendant que vous prenez Dom-DOXAZOSIN à cause des risques de développer une hypotension grave (pression sanguine faible).

Votre médecin vous a prescrit Dom-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 de l'hyperplasie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate en même temps. Les

médecins recommandent habituellement un examen annuel pour dépister le cancer de la prostate chez les hommes de 50 ans et plus (ou 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 Dom-DOXAZOSIN. Dom-DOXAZOSIN ne sert pas à traiter le cancer de la prostate.

Concernant l'antigène prostatique spécifique ou APS – Votre médecin vous a peut-être fait faire un test sanguin appelé APS. Il sait que Dom-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.

Vous devriez voir un effet sur vos symptômes en 1 à 2 semaines. Lorsque vous prenez Dom-DOXAZOSIN, vous devez rencontrer votre médecin régulièrement pour un suivi afin qu'il puisse évaluer votre progrès en ce qui concerne votre hyperplasie bénigne de la prostate et surveiller votre pression sanguine. Suivez les conseils de votre médecin concernant la fréquence à laquelle vous devriez être suivi.

Si vous buvez de l'alcool, l'effet de l'alcool peut être amplifié et prolongé. Vous devez être conscient de cela et être plus prudent lorsque vous consommez de l'alcool ou vous pourriez éviter de consommer de l'alcool avec votre traitement.

Si vous voyez plus d'un médecin soyez sûr que chacun d'entre eux est courant des médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Voici une liste des médicaments qui pourraient interagir avec Dom-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;
- médicaments contre les infections (clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, télichromycine, voriconazole);
- médicaments contre l'infection par le VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir);
- médicaments contre la dépression (néfazodone).

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les instructions de votre médecin très attentivement concernant l'utilisation appropriée de Dom-DOXAZOSIN.

Pour le traitement de l'hypertension:

Dose adulte habituelle: Commencer avec 1 mg une fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg par jour.

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

Dose adulte habituelle: Commencer avec 1 mg une fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 mg par jour.

L'augmentation de la dose devrait se faire de façon graduelle de façon prudente en considérant les effets possibles d'étourdissements/vertiges.

Ne partagez vos comprimés de Dom-DOXAZOSIN avec personne; ce médicament a été prescrit uniquement pour vous.

Avertissez votre médecin si une autre maladie survient pendant votre traitement par Dom-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 Dom-DOXAZOSIN.

Vous pouvez prendre Dom-DOXAZOSIN le matin ou le soir (au coucher); avec ou sans nourriture. Si vous prenez Dom-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 Dom-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.

Si vous oubliez une dose:

Parlez à votre médecin si vous ne prenez pas votre médication pendant quelques jours. Il est possible que vous ayez besoin de recommencer le traitement avec une dose de 1 mg et d'augmenter cette dose de façon graduelle et encore une fois de faire attention aux effets possibles d'étourdissement.

Combien de temps prendre Dom-DOXAZOSIN:

Vous devriez prendre Dom-DOXAZOSIN aussi longtemps que jugé nécessaire par votre médecin.

Surdose:

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

En cas de surdosage, contactez un professionnel de la santé, le département d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison immédiatement même si vous n'avez aucun symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme toute médication, certains patients pourraient ressentir des effets secondaires avec Dom-DOXAZOSIN.

Les effets secondaires que vous pourriez avoir en prenant Dom-DOXAZOSIN sont les suivants : somnolence, fatigue, enflure des pieds, essoufflement, gain de poids, maux de tête, et diminution de votre 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. Avisez votre médecin si vous observez tout effet inattendu.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Cela est extrêmement rare, mais le mésylate de doxazosine 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 observez un des effets indésirables graves suivants, veuillez arrêter de prendre Dom-DOXAZOSIN et contactez immédiatement votre médecin :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Étourdissement Sentiment d'être sur le point de s'évanouir Sentiment de tête légère		✓ ✓ ✓	
Érection douloureuse/ Érection prolongée sur plusieurs heures			✓
Douleurs à la poitrine			✓
Battements du cœur rapides ou irréguliers ou palpitations			✓
Réactions allergiques: Éruption cutanée, urticaire, gonflement 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 exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Dom-DOXAZOSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposer entre 15°C et 30°C.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Dominion Pharmacal
Montréal Canada
H4P 2T4

Dernière révision: 3 mars 2017