

MONOGRAPHIE

Pr APO-DOXAZOSIN

Comprimés mésylate de doxazosine

Norme Apotex

1 mg, à 2 mg et à 4 mg doxazosin / comprimés

Antihypertenseur

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

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
29 octobre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 216873

MONOGRAPHIE

PrAPO-DOXAZOSIN

Comprimés mésylate de doxazosine

Norme Apotex

1 mg, à 2 mg et à 4 mg doxazosin / comprimés

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Pharmacodynamie

Hypertension

L'administration de APO-DOXAZOSIN 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. APO-DOXAZOSIN 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 ≥ 65 ans et les patients < 65 ans.

Lors d'études cliniques comparatives, des patients en majorité normocholestérolémiques recevant

mésylate de doxazosin 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 HDL 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 de mésylate de doxazosin 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 de mésylate de doxazosin a été évaluée dans des essais cliniques comparatifs chez plus de 900 patients. Dans deux études, mésylate de doxazosin 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 mésylate de doxazosin, 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 mésylate de doxazosin (1,3 à 2,1 mL/s par rapport à 0,2 à 0,3 mL/s pour le placebo). Mésylate de doxazosin 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 mésylate de doxazosin 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 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, mésylate de doxazosin 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 de mésylate de doxazosin sur les paramètres urodynamiques ni sur la symptomatologie de l'HBP chez les patients traités pendant des périodes \leq 4 ans.

Parmi les patients atteints d'HBP et traités par mésylate de doxazosin, 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 doxazosin, 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 doxazosin.

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 doxazosin en une dose unique, le matin ou le soir (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Mésylate de doxazosin 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 de mésylate de doxazosin 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 de doxazosin chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et sur les effets de médicaments connus pour influencer sur la biotransformation hépatique (p. ex., la cimetidine) (*voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique*).

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la doxazosine ont été mesurés et comparés après l'administration orale de 2 mg (1 comprimé) d'Apo-Doxazosin à 2 mg (en comprimés) ou de Cardura-2 à 2 mg (en comprimés). Les résultats associés aux données mesurées sont résumés ci-dessous :

Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité Doxazosine (dose : 2 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)		Rapport des moyennes géométriques (%)*
	Apo-Doxazosin	Cardura-2 [†]	
ASC _T (ng•h/ml)	202	195	101,5
	213 (34)	204 (29)	
ASC _I (ng•h/ml)	212	206	101,4
	225 (35)	214 (29)	
C _{max} (ng/ml)	14,1	14,7	95,1
	14,6 (28)	15,0 (19)	
T _{max} (h)*	1,98 (45)	1,60 (36)	-
t _{1/2} (h)*	15,3 (20)	15,5 (20)	-

* Moyennes arithmétiques (CV %).
 ** D'après la moyenne des moindres carrés.
 † Cardura-2[®] est fabriqué par Astra Pharma Inc., et a été acheté au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

APO-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.

APO-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

APO-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). APO-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

APO-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) 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;
- 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 APO-DOXAZOSIN.

MISES EN GARDE

Syncope et effet de « première dose »

La première dose ou les quelques premières doses de APO-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 mésylate de doxazosin, 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 mésylate de doxazosin, 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 mésylate de doxazosin 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 APO-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 APO-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 APO-DOXAZOSIN.

Hypotension orthostatique

Alors que la syncope est l'effet orthostatique le plus grave que puisse entraîner APO-DOXAZOSIN, 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 APO-DOXAZOSIN 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 mmHg avec APO-DOXAZOSIN 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 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 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 mésylate de doxazosin 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 2400 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 $1000/\text{mm}^3$ 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 APO-DOXAZOSIN. Dans des essais comparatifs contre placebo, les patients traités par mésylate de doxazosin 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 APO-DOXAZOSIN (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 APO-DOXAZOSIN pour éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

Il ne faut pas administrer APO-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.

Ophthalmologie

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, 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 de APO-DOXAZOSIN à des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une surveillance attentive. Les études cliniques montrent que le sort de mésylate de doxazosin 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. APO-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.

Mésylate de doxazosin traverse la barrière placentaire.

Donnéeschezl'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

Donnéeschezl'animal : Des études portant sur des rates qui allaitaient et qui ont reçu une dose unique par voie orale de 1 mg/kg de [2-¹⁴C]-doxazosine ont montré que la doxazosine s'accumule

dans le lait maternel des rates et y atteint une concentration maximale environ 20 fois plus grande que la concentration plasmatique maternelle.

Un seul rapport de cas a démontré que la doxazosine est excrétée dans le lait maternel humain. Il faut faire preuve de prudence quand on administre APO-DOXAZOSIN à une femme qui allaite et, en règle générale, on doit cesser l'allaitement.

Enfants

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

Personnes âgées

APO-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.

Mésylate de doxazosin 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 mésylate de doxazosin était administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques et des bêtabloquants. On possède peu de données sur l'administration de mésylate de doxazosin 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 doxazosin (*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 téli-thromycine ou le voriconazole (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension

Lors d'essais cliniques, mésylate de doxazosin a été administré à environ 4000 patients dont 1679 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 mésylate de doxazosin 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.

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 Doxazosin 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
Œdème	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
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

Appareil ou système/manifestation indésirable	Mésylate de Doxazosin n = 1679 (%)
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 Conjonctivite/douleurs oculaires	2,4 1,2
Troubles psychiatriques Anxiété/nervosité Insomnie Dépression/apathie	2,3 2,2 1,6
Affections de la peau et des tissus cutanés Éruptions cutanées Hyperhidrose	1,7 1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs Crampes musculaires Myalgie	1,7 1,3
Troubles rénaux et urinaires Fréquence mictionnelle accrue Polyurie	1,2 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 : œdème du visage, fièvre/frissons, œdème 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

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 mésylate de doxazosin 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.

Tableau 2 – Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 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 %
Œdème	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 %
Toutes les manifestations indésirables	45,0 %	66,0 %
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,2 %	1,8 %
Douleurs thoraciques	1,2 %	3,8 %

Manifestation indésirable	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
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, œsophagite, flatulence, ulcère gastrique, méléna, hémorragie rectale, ténesme, 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 rhizomélique

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, épididymite, douleurs périnéales, dysfonctionnement sexuel

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :  pistaxis, pharyngite, rhinite

Affections de la peau et des tissus cutanés : hyperhidrose,  rptions 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 mésylate de doxazosine chez l'homme.

Si l'administration de APO-DOXAZOSIN (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 mésylate de doxazosin 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 de APO-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) n'est pas modifiée par les aliments.

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

Si l'administration de APO-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 APO-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 APO-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 < 25 %, si les effets secondaires causés par la doxazosine sont plus incommodants 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

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

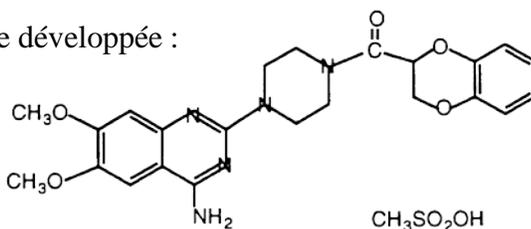
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : 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 : 547.58 g/mol

Description : Le mésylate de doxazosine est un solide cristallin blanc ou blanc cassé d'apparence uniforme. Il est très soluble dans le diméthyl sulfoxyde, soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'eau (0,8 % p/v à 25 °C), et très légèrement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane. Le pKa de la portion de doxazosine est de 6,93 à 25 °C et le point de fusion du mésylate de doxazosine est de 273,7 °C.

Composition

En plus du mésylate de doxazosine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline

Stabilité et conservation

Conserver à température ambiante, entre 15 °C à 30 °C.

PRÉSENTATION

APO-DOXAZOSIN à 1 mg : chaque comprimé rond, blanc, biconvexe et portant l'inscription « APO » sur un côté et « D1 » sur l'autre côté, contient du mésylate de doxazosine équivalent à 1 mg de doxazosine. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 comprimés, et en conditionnement unitaire destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 comprimés et de 700 comprimés.

APO-DOXAZOSIN à 2 mg : chaque comprimé en forme de capsule, blanc, biconvexe et portant l'inscription « APO » sur un côté, partiellement séparé par une rainure, et l'inscription « D2 » sur l'autre côté, contient du mésylate de doxazosine équivalent à 2 mg de doxazosine. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 comprimés, et en conditionnement unitaire destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 comprimés et de 700 comprimés.

APO-DOXAZOSIN à 4 mg : chaque comprimé en forme de losange, blanc, biconvexe et portant l'inscription « APO » sur un côté, ainsi qu'une rainure et l'inscription « D4 » sur l'autre côté, contient du mésylate de doxazosine équivalent à 4 mg de doxazosine. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 comprimés, et en conditionnement unitaire destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 comprimés et de 700 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 ($DE_{50} = 0,06 \text{ mg/kg}$, 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 de doxazosin 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.

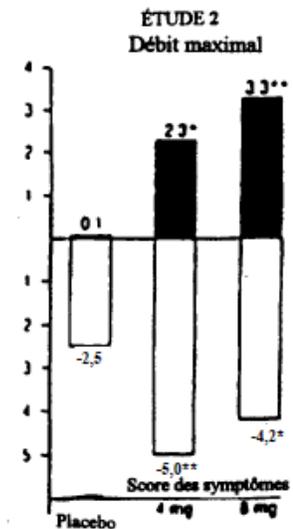
Hyperplasie bénigne de la prostate

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 de mésylate de doxazosin 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 3; ils ont révélé une efficacité significative de la doxazosin aux doses de 4 mg et de 8 mg. Dans ces trois études, mésylate de doxazosin 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 mésylate de doxazosin 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

	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)^e						
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)^d						
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

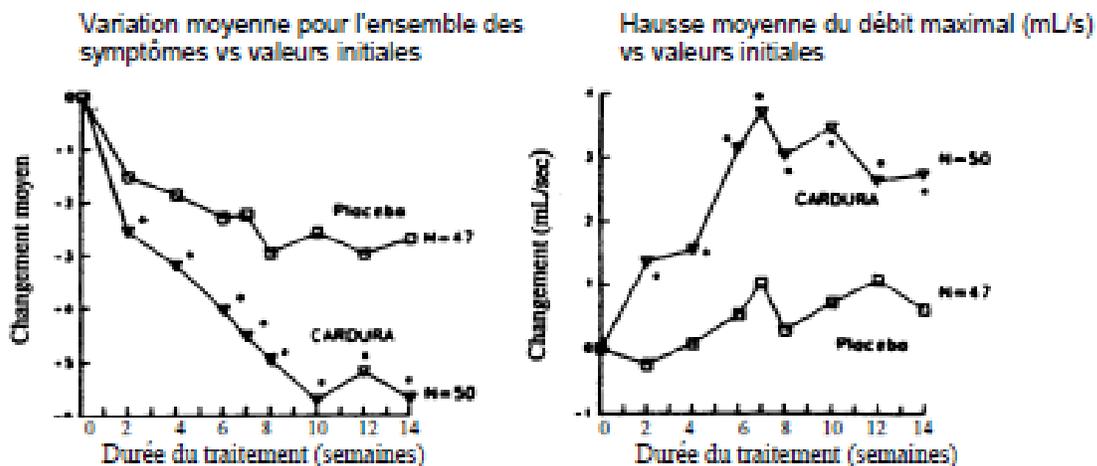


- a Questionnaire AUA (écart 0-30) dans les études 1 et 3
Questionnaire de Boyarsky modifié (écart de 7 à 39) dans l'étude 2
 - b Variation par rapport au dernier moment d'évaluation
 - c Variation par rapport à la phase d'évaluation de l'efficacité d'une dose fixe, 22-26 heures après la prise dans les 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 CARDURA
- *(**) $p < 0,05$ (0,01) vs variation moyenne avec placebo

Dans une étude à dose fixe (étude 2), le traitement par mésylate de doxazosin (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 mésylate de doxazosin 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 mésylate de doxazosin qu'avec le placebo (13 à 17 %). Mésylate de doxazosin a aussi entraîné une amélioration beaucoup plus élevée du débit moyen (1,5 mL/s) que le placebo (0,2 mL/s).

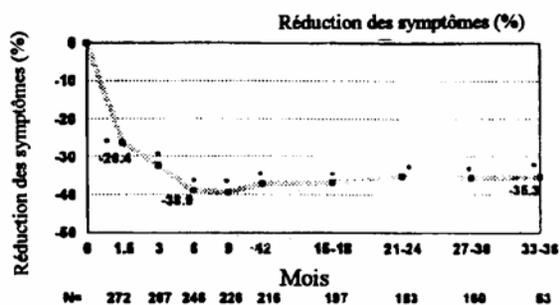
La figure 1 illustre le début et l'évolution du soulagement des symptômes et de l'augmentation du débit urinaire observés dans l'étude 1.

Figure 1.

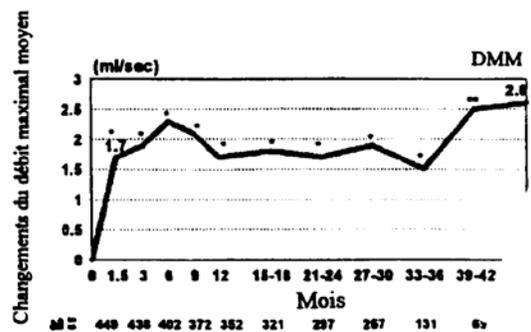


Chez les patients atteints d'HBP (n = 450) traités pendant des périodes ≤ 4 ans dans le cadre d'études ouvertes, le traitement par mésylate de doxazosin a entraîné une amélioration significative du débit urinaire et des symptômes de l'HBP, par rapport aux valeurs initiales. Mésylate de doxazosin est demeuré efficace pendant tout le traitement, comme l'indique la figure 2.

Figure 2.
Variation moyenne pour l'ensemble des symptômes vs valeurs initiales chez les patients normotendus



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



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 doxazosin 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 mmHg et/ou la tension diastolique < 60 mmHg, à n'importe quel moment du traitement par mésylate de doxazosin 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 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 doxazosin	183	128,8	-4,9*
	Placebo	85	128,4	-1,4
TA diastolique, position assise (mmHg)	mésylate de doxazosin	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	DL ₅₀ (Limites de confiance mg/base/kg)
SOURIS	M	orale	> 1000

	F	orale	> 1000
RATS	M	orale	> 1200
	F	orale	> 1200

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

ESPÈCE	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	<u>Toutes les doses</u> : 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 totales, après 3 et 6 mois. Aussi, hémococoncentration à 5 et 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).
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.

Toxicologie**Toxicité chronique et subaiguë**

ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
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>Épreuved' 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>Ellenbergeret 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
<u>Slateret 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	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.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène
Test cytogénétique in vitro	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.	<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					
lapin (New Zealand White)	orale	0 1 0 2 0 4	19 F	Jours 7 à 18 de la gestation	Aucun effet.

ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{bre} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
		0			
Étude périnatale et postnatale					
rat (Charles River CD)	orale	0 2, 5 1 0 4 0	20 F	Jour 15 de la gestation jusqu'à la parturition et pendant l'allaitement.	<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. <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.

RÉFÉRENCES

1. Alabaster VA, Davey MJ. The alpha-1 adrenoceptor antagonist profile of doxazosin; preclinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 (Suppl1):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; 116:1772-7.
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; 116:1778-84.
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;1:158-67.
7. de Leeuw PW, VanEs 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; 116:1826-32.
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: 950-4.
13. Graham AM. 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- 8G.
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;

16. Horder M-H, Barlage U. Double-blind comparative study of doxazosin and captopril. *Muench Med Wschr* 1988; 130: 819-22.
17. Kaplan SA, Meade D'Alisera P, Quiñones S, Solda KA. 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 (Suppl1):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: 119-23.
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: 613-8.
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 Zweiten 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 (1 Pt 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[®], CARDURA-2[®], CARDURA-3[®] (de mésylate de doxazosine) en comprimés , Pfizer Canada Inc., numéro de contrôle : 201486, date de révision: 4 avril 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-DOXAZOSIN

Comprimés de mésylate de doxazosine

1 mg, 2 mg et à 4 mg

Norme Apotex

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de APO-DOXAZOSIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs qui reçoivent APO-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 APO-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 APO-DOXAZOSIN parce que vous êtes atteint d'hyperplasie bénigne de la prostate ou d'hypertension (haute pression). Ce dépliant décrit APO-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 :

APO-DOXAZOSIN bloque les récepteurs alpha-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 APO-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 APO-DOXAZOSIN peut améliorer votre état, mais on ne sait pas si l'on diminue le besoin d'une intervention chirurgicale.
- APO-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 incommodes à la suite du traitement par APO-DOXAZOSIN.

De plus, APO-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 APO-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 :

croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Laprésentation :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre APO-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, APO-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 APO-DOXAZOSIN, étant donné le risque d’hypotension (basse tension artérielle) grave associé à la prise simultanée de ces médicaments.

Votre médecin vous a prescrit APO-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 APO-DOXAZOSIN. APO-DOXAZOSIN ne sert pas à traiter le cancer de la prostate.

Antigène prostatique spécifique ou APS – Votre médecin a peut-être fait mesurer le taux d’APS dans votre sang. Il sait que APO-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 APO-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 MÉDICAMENTEUSES

La liste suivante énumère les médicaments qui peuvent interagir avec APO-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 (nefazodone)
- 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 APO-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.

APO-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 APO-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 APO-DOXAZOSIN.

Vous pouvez prendre APO-DOXAZOSIN le matin ou le soir, avec ou sans nourriture. Si vous prenez APO-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 APO-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 APO-DOXAZOSIN?

Vous devez prendre APO-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 cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Les effets secondaires que vous pourriez ressentir avec APO-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 : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Cela est extrêmement rare, mais APO-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 APO-DOXAZOSIN et communiquer immédiatement avec votre médecin, car ces effets sont potentiellement dangereux :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'assistance médicale immédiate-
	Seule-ment dans les cas graves	Dans tous les cas	
Étourdissement		√	
Impression de s'évanouir		√	
Sensation de tête légère		√	
Érection doulou-reuse/ qui dure plusieurs heures			√
Douleurs à la poitrine			√
Battements du cœur 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			√

du fabricant :
<http://www.apotex.com/ca/fr/products>.
 Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 29 octobre 2018

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

Pour en savoir davantage au sujet de APO-DOXAZOSIN :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web