

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS****Pr APO-ALFUZOSIN****Chlorhydrate d'alfuzosine à libération prolongée en comprimés dosés à 10 mg****Norme pharmaceutique reconnue****Traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)****Traitement d'appoint de la rétention urinaire aiguë (RUA)****APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION:
12 avril 2019****N° de contrôle : 226466**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	41
 RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	 45

Pr **APO-ALFUZOSIN**
Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tout Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée dosé à 10 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, phosphate de dicalcium dihydrate, phthalate d'acétate de polyvinyle et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) est indiqué pour le traitement des affections suivantes :

- **Hypertrophie bénigne de la prostate**

APO-ALFUZOSIN est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

- **Rétention urinaire aiguë**

APO-ALFUZOSIN est indiqué comme traitement d'appoint au cathétérisme urétral pour la rétention urinaire aiguë associée à l'HBP et pour la prise en charge du patient après le retrait d'une sonde.

Gériatrie (> 65 ans) :

Le chlorhydrate d'alfuzosine s'est révélé sûr et efficace lorsqu'il était administré à la dose thérapeutique (10 mg une fois par jour) aux patients âgés de plus de 65 ans. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Femmes :

APO-ALFUZOSIN n'est pas indiqué ni recommandé chez la femme.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'utilisation d'Apo-ALFUZOSIN n'est pas indiquée chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent un hypersensibilité connue à APO-ALFUZOSIN ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave, puisque les taux sanguins de l'alfuzosine augmentent chez ces patients (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).
- En concomitance avec d'autres alpha1-bloquants.
- En concomitance avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 comme le kétoconazole, le ritonavir et l'itraconazole, car la prise de ces agents augmente les concentrations sanguines de l'alfuzosine et l'exposition au médicament (ASC) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Cancer de la prostate : Le cancer de la prostate et l'HBP entraînent de nombreux symptômes semblables. Ces deux affections peuvent souvent coexister chez un même patient. Par conséquent, si l'on soupçonne une HBP, le patient doit être examiné avant l'instauration du traitement à APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) afin d'écartier le diagnostic de cancer de la prostate.

Les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux alpha1-bloquants doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement à APO-ALFUZOSIN.

Il n'existe pas de données sur l'effet du médicament sur la conduite d'un véhicule. Des effets indésirables tels que des vertiges, des étourdissements et de l'asthénie peuvent survenir, en particulier au début du traitement. Ces effets doivent être pris en considération au moment de conduire un véhicule et de faire fonctionner une machine.

Il faut aviser le patient que le comprimé doit être avalé entier. Tout autre mode d'administration, soit croquer, écraser, mâcher ou réduire en poudre le comprimé, doit absolument être évité. Ces actions peuvent entraîner une libération et une absorption insuffisantes du médicament et possiblement entraîner des effets indésirables précoces (voir la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Cardiovasculaire

APO-ALFUZOSIN n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

Comme avec tous les alpha1-bloquants, une hypotension orthostatique, avec ou sans étourdissements ou associée à d'autres symptômes, peut se produire quelques heures après l'administration d'Apo-ALFUZOSIN chez certains patients, en particulier chez ceux qui

prennent des antihypertenseurs. Toutefois, ces effets sont habituellement passagers, se manifestent au début du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du médicament. Dans ces cas, les patients doivent s'allonger jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu. Une baisse marquée de la tension artérielle a été signalée lors de la surveillance après la commercialisation chez des patients présentant des facteurs de risque préexistants (comme des maladies cardiaques sous-jacentes et/ou un traitement concomitant par des médicaments antihypertenseurs). Le risque de développement d'une hypotension et de réactions indésirables liées peut être supérieur chez les patients âgés.

Comme avec d'autres alpha1-bloquants (inhibiteurs alpha1-adrénergiques), il existe un risque de syncope. Au début du traitement, il faut informer les patients que ces effets peuvent se produire.

Il faut user de prudence lors de l'administration de APO-ALFUZOSIN à des patients souffrant d'hypotension orthostatique symptomatique, à des patients chez lesquels l'administration d'un autre antagoniste α 1-adrénergique a produit une forte réaction hypotensive ou à des patients prenant des médicaments antihypertenseurs ou des dérivés nitrés.

Comme dans le cas de tous les alpha1-bloquants, l'alfuzosine augmente la fréquence cardiaque. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de tachyarythmie ou certaines affections cardiovasculaires, comme l'ischémie myocardique. Les effets de l'alfuzosine sur la fréquence cardiaque s'ajoutent à ceux des autres médicaments qui provoquent le même type de réaction (voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Insuffisance coronarienne :

Il faut continuer le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne, mais si l'angine de poitrine se manifeste de nouveau ou s'aggrave, il faut cesser APO-ALFUZOSIN.

Les patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QTc, des antécédents d'allongement acquis de l'intervalle QTc ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc doivent être évalués avant et pendant l'administration d'alfuzosine.

L'administration concomitante d'alfuzosine et d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc doit être évaluée par le médecin en fonction de l'état du patient (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Électrocardiographie).

Ophthalmologique

Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé pendant une chirurgie de la cataracte chez certains patients recevant ou ayant précédemment reçu des alpha1-bloquants. Des cas d'IFIS ont été observés avec l'emploi du chlorhydrate d'alfuzosine. Les chirurgiens ophtalmologistes doivent être informés avant la chirurgie de la cataracte de toute utilisation actuelle ou passée de alpha1-bloquant, puisque le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut entraîner une augmentation du risque de complications liées à l'intervention chirurgicale. Les ophtalmologistes doivent être prêts à modifier leur technique chirurgicale au besoin.

Appareil reproducteur

APO-ALFUZOSIN, comme d'autres alpha1-bloquants (antagonistes alpha1-adrénrgiques), a été associé à des cas de priapisme (érection douloureuse persistante non associée à une activité sexuelle). Comme le priapisme peut causer une impuissance permanente s'il n'est pas traité correctement, les patients doivent être informés de la gravité de cette affection et doivent être invités à consulter immédiatement un médecin (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

APO-ALFUZOSIN n'est ni indiqué ni recommandé chez la femme. On n'a observé aucun effet embryotoxique et aucun effet tératogène chez les rats et les lapins recevant du chlorhydrate d'alfuzosine. Le chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas altéré les paramètres de la fertilité des mâles et des femelles, de la gestation, de la lactation et du développement des petits.

Femmes qui allaitent :

APO-ALFUZOSIN n'est pas indiqué ni recommandé chez la femme. Chez l'humain, on ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'utilisation d'Apo-ALFUZOSIN n'est pas indiquée chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'y a pas d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC) chez les hommes âgés par rapport aux valeurs observées chez les hommes volontaires en bonne santé. Les concentrations minimales d'alfuzosine présentent cependant une corrélation positive avec l'âge. Les concentrations chez les sujets ≥ 75 ans sont environ 35 % plus élevées que celles constatées chez les patients < 65 ans. Aucune différence globale au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée lorsque APO-ALFUZOSIN a été administré à la dose thérapeutique (10 mg une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans, mais une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés ne peut pas être exclue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les patients traités par le chlorhydrate d'alfuzosine sont les étourdissements et les céphalées.

Le chlorhydrate d'alfuzosine a été associé à une faible incidence de symptômes posturaux. Comme dans le cas de tous les alpha1-bloquants, il existe un risque de syncope.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les données sur l'innocuité du médicament viennent d'études cliniques contrôlées par placebo, menées auprès de 1 608 hommes atteints d'HBP. Le profil d'innocuité du chlorhydrate d'alfuzosine dans l'étude ALFAUR menée auprès de 363 patients atteints de rétention urinaire aiguë causée par l'HBP était semblable à celui rapporté dans les études précédentes sur l'HBP.

Au cours des études sur l'HBP, 4 % des patients prenant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée dosé à 10 mg ont dû abandonner l'étude en raison des effets indésirables, comparativement à 3 % des patients dans le groupe recevant le placebo. Dans chaque groupe, les étourdissements et les céphalées ont été les causes les plus fréquentes d'abandon, mais aucun des symptômes n'était prédominant. Le taux d'abandon était semblable dans le groupe recevant un traitement prolongé par le chlorhydrate d'alfuzosine pendant les études de prolongation ouvertes d'une durée de près d'un an.

Le tableau 1 résume les effets indésirables liés au traitement qui se sont produits chez au moins 2 % des patients recevant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée et le placebo au cours de trois études de 3 mois. En général, les effets indésirables observés pendant l'administration prolongée étaient de nature et de fréquence semblables aux effets décrits ci-dessous pour les études de 3 mois.

Tableau 1 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 2 % des patients atteints d'HBP traités par le chlorhydrate d'alfuzosine et le placebo dans les études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois.

Effet indésirable	Placebo (n = 678)	Chlorhydrate d'alfuzosine (n = 473)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue^a	12 (1,8 %)	13 (2,7 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Troubles articulaires ^b	15 (2,2 %)	10 (2,1 %)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	23 (3,4 %)	29 (6,1 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements ^d	19 (2,8 %)	27 (5,7 %)

Céphalée	12 (1,8 %)	14 (3,0 %)
^a Comprend : fatigue et asthénie ^b Comprend : arthrite, arthrose, arthropathie, aggravation de l'arthrite, arthralgie et bursite ^c Comprend : infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, sinusite, laryngite, pharyngite ^d Comprend : étourdissements et malaises		

Effets indésirables peu fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés par 1 à 2 % des patients recevant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée ou le placebo :

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez 1 à 2 % des patients atteints d'HBP traités par le chlorhydrate d'alfuzosine et le placebo dans les études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois.

Effet indésirable	Placebo (n = 678)	Chlorhydrate d'alfuzosine (n = 473)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	7 (1,0)	7 (1,5)
Dyspepsie	7 (1,0)	6 (1,3)
Constipation	3 (0,4)	5 (1,1)
Nausées	4 (0,6)	5 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Symptômes pseudo-grippaux	14 (2,1)	9 (1,9)
Douleur	4 (0,6)	7 (1,5)
Infections et infestations		
Bronchite	5 (0,7)	7 (1,5)
Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions		
Blessure infligée ^a	3 (0,4)	6 (1,3)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur dorsale ^b	11 (1,6)	7 (1,5)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Impuissance	4 (0,6)	7 (1,5)
^a Comprend : morsure et blessure infligée		

^bComprend : névralgie ischémique, névralgie, neuropathie, douleurs dorsales et hernie discale lombaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

L'impuissance et d'autres événements liés à la fonction sexuelle sont couramment associés à d'autres alpha1-bloquants, mais dans le cas du chlorhydrate d'alfuzosine, on a noté des effets minimes concernant des troubles de la fonction sexuelle ou éjaculatoire et on n'a signalé aucun cas de priapisme. De plus, aucun patient n'a cessé le traitement par le chlorhydrate d'alfuzosine en raison de troubles éjaculatoires. L'incidence rapportée des troubles éjaculatoires n'était pas associée au médicament à l'étude et était comparable à celle rapportée dans la population non traitée.

APO-ALFUZOSIN n'a été associé à aucun effet néfaste sur la fonction sexuelle.

Appareil cardiovasculaire

Arythmies auriculaires

On a signalé au total 47 cas d'arythmie auriculaire potentielle avec l'emploi d'alfuzosine, peu importe la préparation utilisée. Vingt-neuf (29) de ces cas d'arythmie étaient des fibrillations auriculaires. Au cours de 13 études cliniques à double insu, 2881 patients ont été traités par l'alfuzosine (toutes préparations confondues), et 15 cas (0,5 %) d'arythmie auriculaire potentielle ont été relevés. Six (6) de ces cas d'arythmie (0,2 %) étaient des fibrillations auriculaires. Étant donné que la fibrillation auriculaire a également été observée chez d'autres utilisateurs d'antagonistes alpha1-adrénergiques, il est possible que la fibrillation auriculaire survenant chez les utilisateurs d'alfuzosine soit attribuable à un effet de classe des antagonistes alpha1-adrénergiques.

Troubles vasculaires

Signes et symptômes du syndrome orthostatique dans les études cliniques

Le nombre de patients présentant des symptômes du syndrome orthostatique est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 – Nombre (%) de patients atteints d'HBP et présentant des symptômes possiblement associés au syndrome orthostatique dans les études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois.

Symptômes	Placebo (n = 678)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée (n = 473)
Étourdissements	19 (2,8 %)	27 (5,7 %)
Hypotension ou hypotension orthostatique	0	2 (0,4 %)
Syncope	0	1 (0,2 %)

Dans les trois études contrôlées par placebo, on a effectué plusieurs tests pour mesurer les variations de la tension artérielle ou l'hypotension orthostatique. On a considéré que ces tests étaient positifs pour une baisse de la tension artérielle si (1) la pression artérielle systolique en position couchée était inférieure ou égale à 90 mm Hg, avec une diminution égale ou supérieure à 20 mm Hg par rapport à la valeur de départ ou si (2) la pression artérielle diastolique en position couchée était inférieure ou égale à 50 mm Hg, avec une diminution égale ou supérieure à 15 mm Hg par rapport à la valeur de départ. On a considéré que les tests étaient positifs pour l'hypotension orthostatique si on mesurait une diminution de la pression artérielle systolique égale ou supérieure à 20 mm Hg, lorsque le patient passait de la position couchée à la position debout pendant les tests orthostatiques. Le pourcentage de patients ayant un test positif à l'une ou l'autre des visites médicales était de 7,7 % dans le groupe prenant le placebo et de 6,6 % dans le groupe prenant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée, comme le présente le tableau 4.

Tableau 4 – Nombre (%) de patients atteints d'HBP présentant une diminution de la tension artérielle significative sur le plan clinique à l'une ou l'autre des visites médicales pendant les études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois

Variation significative sur le plan clinique	Placebo (n = 674)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée (n = 469)
Baisse de la pression artérielle systolique	0	1 (0,2 %)
Baisse de la pression artérielle diastolique	3 (0,4 %)	4 (0,9 %)
Test orthostatique positif	52 (7,7 %)	31 ^a (6,6 %)

^a n = 471

Au cours de l'étude 1, on a mesuré la tension artérielle d'un sous-groupe de patients 12 à 16 heures après l'administration de la première dose pour évaluer le risque d'hypotension orthostatique. Aucun des 35 patients traités par le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée n'a obtenu un test positif révélant un trouble de la pression artérielle systolique ou diastolique ou une hypotension orthostatique.

On n'a noté aucun effet de l'âge sur l'incidence totale de patients signalant des effets indésirables dans le groupe recevant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée; les patients âgés (≥ 65 ans) n'ont pas présenté plus d'effets indésirables causés par une vasodilatation que les patients plus jeunes. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont également été signalés après la commercialisation du médicament :

Les termes suivants sont utilisés pour décrire la fréquence : très fréquent (≥ 10 %), fréquent (≥ 1 à < 10 %), peu fréquent ($\geq 0,1$ % à < 1 %), rare ($\geq 0,01$ % à $< 0,1$ %), très rare ($< 0,01$ %).

Sang et système lymphatique;

Des cas de thrombocytopénie ont été signalés.

Troubles cardiaques :

Peu fréquent : tachycardie

Très rare : angine de poitrine chez les patients atteints d'une coronaropathie préexistante (voir également la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). Des cas isolés et spontanés d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie ventriculaire y compris de torsades de pointes, de tachycardie et de fibrillation ventriculaire ont été rapportés en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante; cependant, il n'a pas été possible d'établir clairement l'existence d'un lien entre ces effets indésirables et le traitement par le chlorhydrate d'alfuzosine en raison des troubles cardiaques concomitants, des médicaments pris conjointement et de l'absence de données d'électrocardiogramme avant le traitement.

Des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés.

Troubles vasculaires :

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypotension (orthostatique)

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : nausée, douleur abdominale, vomissements

Peu fréquent : diarrhée

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

Fréquent : asthénie

Peu fréquent : œdème, douleur thoracique

Troubles auriculaires et labyrinthiques :

Peu fréquent : vertige

Troubles oculaires :

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été signalés (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Troubles hépatobiliaires :

On a signalé des cas de lésions hépatocellulaires et de maladies hépatiques cholestatiques.

Troubles du système nerveux :

Le risque de troubles ischémiques cérébraux chez les patients souffrant de troubles circulatoires cérébraux préexistants peut être envisagé en raison du fait qu'une hypotension peut se développer en réponse à l'administration d'alfuzosine.

Fréquent : évanouissement, étourdissements, mal de tête

Peu courants : syncope, vertiges

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquent : rhinite

Appareil reproducteur et troubles mammaires :

Des cas de priapisme ont été signalés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil reproducteur).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit

Très rare : urticaire, œdème de Quincke

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) n'est pas un inducteur ni un inhibiteur des principales enzymes hépatiques intervenant dans le métabolisme des autres médicaments.

L'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme hépatique qui participe au métabolisme d'Apo-ALFUZOSIN.

Des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir, ont augmenté les taux sanguins de chlorhydrate d'alfuzosine et l'exposition au médicament (ASC). Par conséquent, APO-ALFUZOSIN ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS). **Voir la section intitulée Interactions médicament-médicament pour obtenir plus de détails sur la hausse des taux sanguins de chlorhydrate d'alfuzosine. Puisqu'il ne s'agit que d'une liste partielle, on recommande au médecin de consulter la documentation scientifique récente portant sur d'autres inhibiteurs compétitifs de l'isoenzyme CYP3A4 avant de prescrire APO-ALFUZOSIN si d'autres médicaments sont administrés en concomitance, puisque cette situation peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'Apo-ALFUZOSIN.**

On ignore comment l'exposition combinée de tout médicament métabolisé par l'isoenzyme hépatique CYP3A4 (comme les alpha1-bloquants), de remèdes à base d'herbes (en particulier le millepertuis et le chardon Marie) et de jus de pamplemousse peut influencer sur l'efficacité totale et les effets indésirables de ces médicaments. Par conséquent, la prudence est de mise.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit APO-ALFUZOSIN en association avec des antihypertenseurs (voir la section intitulée MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Interactions médicament-médicament, Agents cardiovasculaires).

Interactions médicament-médicament

Agents anti-infectieux

Imidazole

Kétoconazole

L'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme hépatique qui participe au métabolisme d'Apo-ALFUZOSIN. Le kétoconazole est un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration quotidienne répétée de 200 mg de kétoconazole pendant sept jours **a augmenté de 2,11 fois la C_{\max} du chlorhydrate d'alfuzosine et de 2,46 fois l'ASC_{finale} après l'administration d'une dose unique de 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine** chez des personnes non à jeun. On n'a observé aucune modification des autres paramètres comme la t_{\max} et la $t_{1/2}$. L'administration quotidienne de 400 mg de kétoconazole pendant huit jours **a augmenté la C_{\max} du chlorhydrate d'alfuzosine de 2,3 fois et l'ASC_{finale} et l'ASC de 3,2 et de 3,0 fois, respectivement.**

Agents cardiovasculaires

Alpha1-bloquant

APO-ALFUZOSIN ne doit pas être administré en association avec d'autres alpha1-bloquants (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

Anticoagulant

Warfarine

Les interactions médicamenteuses possibles entre le chlorhydrate d'alfuzosine et la warfarine ont été examinées dans le cadre d'études cliniques. Les résultats ont montré que le chlorhydrate d'alfuzosine peut être prescrit en même temps que la warfarine sans risque d'interactions.

Bêta-bloquant

Aténolol

Les interactions médicamenteuses possibles entre le chlorhydrate d'alfuzosine et l'aténolol ont été examinées dans le cadre d'études cliniques. Les résultats ont révélé que le chlorhydrate d'alfuzosine peut être administré en concomitance avec l'aténolol en tenant compte des effets hypotenseurs propres aux médicaments de cette classe.

Inhibiteur calcique

Diltiazem

L'administration concomitante répétée de 240 mg/jour de diltiazem, un inhibiteur de puissance moyenne de l'isoenzyme CYP3A4, et de 7,5 mg/jour de chlorhydrate d'alfuzosine (l'équivalent de l'exposition obtenue avec les comprimés à libération prolongée) a augmenté la C_{\max} et l'ASC₀₋₂₄ de l'alfuzosine de 1,5 et de 1,3 fois, respectivement. L'alfuzosine a augmenté la C_{\max} et l'ASC₀₋₁₂ du diltiazem de 1,4 fois. On n'a observé aucun changement de la tension artérielle.

Glycoside cardiotonique

Digoxine

L'administration concomitante répétée de chlorhydrate d'alfuzosine et de digoxine pendant 7 jours n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre des deux médicaments.

Diurétiques

Hydrochlorothiazide

Les interactions médicamenteuses possibles entre le chlorhydrate d'alfuzosine et l'hydrochlorothiazide ont été examinées dans le cadre d'études cliniques. Les résultats ont montré que le chlorhydrate d'alfuzosine peut être prescrit en même temps que l'hydrochlorothiazide sans risque d'interactions.

Dérivés nitrés

APO-ALFUZOSIN doit être prescrit avec prudence en association avec des dérivés nitrés.

Agents gastro-intestinaux

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Cimétidine

Les interactions médicamenteuses possibles entre le chlorhydrate d'alfuzosine et la cimétidine ont été examinées dans le cadre d'études cliniques. Les résultats ont montré que le chlorhydrate d'alfuzosine peut être prescrit en même temps que la cimétidine sans risque d'interactions.

Médicaments agissant sur la fonction sexuelle

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du guanosine monophosphate cyclique (GMPc)

En raison des effets vasodilatateurs des alpha-bloquants et des inhibiteurs de la PDE5, les patients traités par un alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant qu'un traitement par un inhibiteur de la PDE5 puisse être amorcé.

Tadalafil

Les interactions médicamenteuses possibles entre le chlorhydrate d'alfuzosine et le tadalafil ont été examinées dans le cadre d'études cliniques. Les résultats ont montré qu'il n'existait pas d'interaction hémodynamique significative sur le plan clinique entre le chlorhydrate d'alfuzosine administré à raison de 10 mg une fois par jour et le tadalafil administré à la dose de 20 mg. APO-ALFUZOSIN peut être prescrit en association avec le tadalafil.

Sildénafil

L'effet sur l'intervalle QT/QTc de l'association composée de 10 mg d'alfuzosine et de 100 mg de sildénafil a été étudié dans le cadre d'un essai électrophysiologique (voir la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacodynamique,

Électrocardiographie).

Vardénafil

L'interaction médicamenteuse potentielle entre APO-ALFUZOSIN et le vardénafil n'a pas été étudiée dans le cadre d'un essai clinique.

Interactions médicament-aliment

APO-ALFUZOSIN doit être pris après un repas.

On ignore comment l'exposition combinée de jus de pamplemousse peut influencer sur l'efficacité totale et les effets indésirables de ces médicaments. Par conséquent, la prudence est de mise.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie. On ignore comment l'exposition combinée de remèdes à base d'herbes (en particulier de millepertuis et de chardon Marie) peut influencer sur l'efficacité totale et les effets indésirables de ces médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prend des remèdes à base d'herbes en même temps que ces médicaments.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Le traitement par le chlorhydrate d'alfuzosine d'une durée de près de 12 mois n'a produit aucune modification significative sur le plan clinique des résultats des analyses d'urine, des épreuves biochimiques et hématologiques courantes et de l'antigène prostatique spécifique (APS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertrophie bénigne de la prostate : La posologie recommandée est de 1 comprimé de 10 mg d'Apo-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) par jour, toujours après le même repas.

Rétention urinaire aiguë : La posologie recommandée est de 1 comprimé de 10 mg d'Apo-ALFUZOSIN par jour après un repas, à partir du premier jour de cathétérisme urétral et jusqu'à ce que la sonde soit retirée, à moins que le patient ne fasse une récurrence de rétention urinaire ou que la maladie ne s'aggrave.

Administration

Le comprimé doit être avalé entier. Tout autre mode d'administration, soit croquer, écraser, mâcher ou réduire en poudre le comprimé, doit absolument être évité. Ces actions peuvent entraîner une libération et une absorption inappropriée du médicament et possiblement conduire à des effets indésirables précoces.

SURDOSAGE

Dans l'éventualité où le surdosage d'Apo-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) provoque une hypotension, le soutien du système cardiovasculaire est de première importance ; le patient

doit être hospitalisé. La tension artérielle et la fréquence cardiaque normale peuvent être rétablies en maintenant le patient en position couchée. Si cette mesure est insuffisante, il faut envisager l'administration de liquides par voie intraveineuse. Si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être administrés et la fonction rénale doit être surveillée et soutenue, au besoin. Le chlorhydrate d'alfuzosine se lie à 87 % (de 82 à 90 %) aux protéines plasmatiques et, par conséquent, la dialyse peut se révéler inutile.

Pour prendre en charge une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

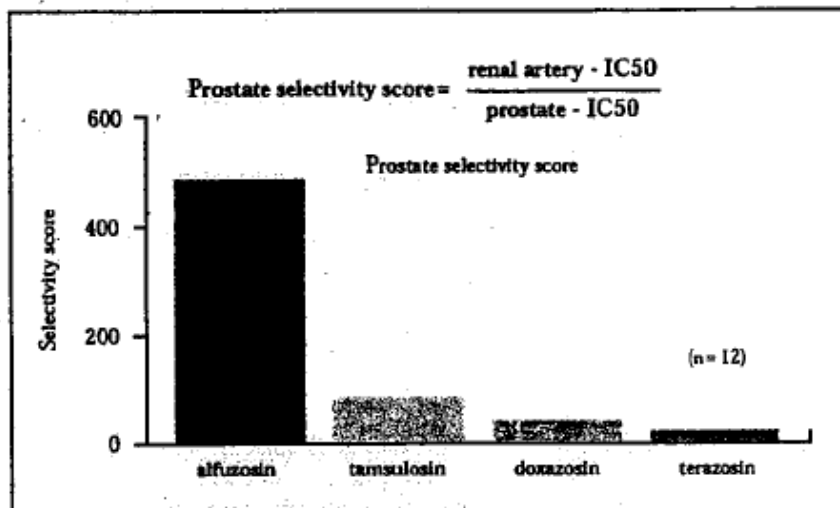
APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine), est indiqué pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et comme traitement d'appoint au cathétérisme urétral pour la rétention urinaire aiguë associée à l'HBP et pour la prise en charge du patient après le retrait de la sonde. APO-ALFUZOSIN est un antagoniste urosélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques postsynaptiques situés dans la prostate, la base de la vessie, le col vésical, la capsule de la prostate et l'urètre prostatique.

Pharmacodynamique

Les signes cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont causés par l'obstruction des voies urinaires attribuable à des facteurs anatomiques (statiques) et fonctionnels (dynamiques). Le facteur statique est lié à une augmentation de la taille de la prostate, laquelle n'entraîne parfois aucun symptôme. Le facteur dynamique est principalement lié à une augmentation du tonus des muscles lisses situés au niveau de la prostate, de la capsule de la prostate, de la base de la vessie, du col vésical et de l'urètre prostatique. Cette augmentation du tonus musculaire est causée par l'activation des récepteurs alpha1-adrénergiques et elle entraîne une augmentation de la résistance à la miction et des symptômes de l'HBP, soit un jet mictionnel faible et discontinu, un besoin impérieux d'uriner et des fuites postmictionnelles ou des mictions plus fréquentes, en particulier la nuit. Le chlorhydrate d'alfuzosine inhibe les récepteurs alpha1-adrénergiques et amène une relaxation des muscles lisses situés dans le col vésical et la prostate.

Au cours d'études effectuées chez les animaux, l'alfuzosine s'est révélée urosélective en diminuant la tension de l'artère urétrale au lieu de la tension artérielle. Dans les tissus humains, *in vitro*, l'alfuzosine a exercé un effet antagoniste préférentiel sur les récepteurs alpha1-adrénergiques des cellules prostatiques par rapport aux cellules de l'artère rénale. Ces données sont présentées dans la figure suivante :

Figure 1 : Indice de sélectivité prostatique



TRADUCTION DE LA FIGURE : Prostate selectivity score = Indice de sélectivité prostatique, renal artery = artère rénale, IC50 = CI 50, Selectivity score = Indice de sélectivité, alfuzosin = alfuzosine, tamsulosin = tamsulosine, doxazosin = doxazosine, terazosin = térazosine

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints d'HBP, on a montré que le chlorhydrate d'alfuzosine avait les propriétés suivantes :

- il augmente de manière significative le débit urinaire maximal (Qmax), soit de 30 %, un effet observé après la première dose;
- il diminue de manière significative la tonicité du detrusor et augmente la capacité vésicale;
- il diminue de manière significative le volume d'urine résiduel.

Ces effets urodynamiques positifs amènent une atténuation des symptômes irritatifs et obstructifs des voies urinaires inférieures sans effets néfastes sur la fonction sexuelle. L'indice de la qualité de vie s'est également amélioré de manière significative, soit de 33 %, chez les patients traités par le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée.

De plus, l'efficacité de la dose quotidienne de 10 mg d'alfuzosine sur le débit urinaire maximal et ses effets limités sur la tension artérielle sont liés au profil pharmacocinétique du médicament. En outre, après la prise du médicament, l'efficacité sur le débit urinaire maximal se maintient pendant près de 24 heures.

On a observé une diminution de l'incidence de la rétention urinaire aiguë chez les patients traités par l'alfuzosine par rapport aux patients non traités.

Électrocardiographie

L'effet de l'administration de doses uniques de 10 et de 40 mg d'alfuzosine sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude à double insu, à répartition aléatoire de type croisé à permutation quadruple, contrôlée par un placebo et un témoin positif (moxifloxacine à raison de 400 mg),

menée auprès de 45 hommes de race blanche en bonne santé âgés de 19 à 45 ans. La dose de 40 mg d'alfuzosine a été choisie car elle permet d'atteindre des concentrations sanguines supérieures à celles obtenues par la co-administration de chlorhydrate d'alfuzosine et de kétoconazole à raison de 400 mg (inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4). L'intervalle QT, obtenu par un ÉCG à 12 dérivations, a été mesuré de 2 à 12 heures après l'administration du traitement. Le tableau 5 résume l'effet moyen et l'effet maximal moyen des médicaments sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT corrigé (QTc) à l'aide de diverses méthodes de correction [méthode de Bazett (QTcB), méthode de Fridericia (QTcF) et méthode de correction propre à la population (QTcN)]. On observe une diminution des valeurs de l'intervalle QTc selon la méthode de correction, soit QTcB → QTcF → QTcN, ce qui montre l'importance de la méthode de correction utilisée pour diminuer la surestimation biaisée liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque. Dans cette étude, la variation maximale moyenne de la fréquence cardiaque associée à la dose de 10 mg d'alfuzosine était de 3,69 battements par minute et de 5,45 battements par minute dans le cas de la dose de 40 mg. La variation de la fréquence cardiaque avec la moxifloxacine était de 2,85 battements par minute.

Tableau 5 : ÉCG à 12 dérivations – Variation moyenne de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc de 7 à 11 h après l'administration du traitement et variation maximale moyenne de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT après ajustement en fonction des valeurs de départ et des valeurs obtenues avec le placebo au cours de la période d'observation de 2 à 12 h après l'administration du traitement

		Variation moyenne		Analyse de la variation maximale des valeurs appariées dans le temps (ajustées selon la méthode « bootstrap »)	
Paramètre	Traitement	Variation moyenne des valeurs de départ par rapport à celles obtenues avec le placebo	IC à 95 % (limite supérieure)	Estimation de la variation maximale moyenne des valeurs appariées dans le temps	IC à 95 % (limite supérieure)
Fréquence cardiaque (Batt./m)	Alfuzosine, 10 mg	1,5	3,0	3,69	5,83
	Alfuzosine, 40 mg	3,7	5,2	5,45	7,06
	Moxifloxacine*	1,5	3,0	2,85	4,26
QTcB (ms)	Alfuzosine, 10 mg	3,3	6,9	6,08	9,59
	Alfuzosine, 40 mg	10,8	14,4	13,27	16,71
	Moxifloxacine*	11,9	15,6	12,57	16,12
QTcF (ms)	Alfuzosine, 10 mg	1,6	4,3	4,01	6,68
	Alfuzosine, 40 mg	6,9	9,5	10,73	13,49
	Moxifloxacine*	10,3	13,0	11,17	14,06
QTcN (ms)	Alfuzosine, 10 mg	0,5	3,0	2,74	5,27
	Alfuzosine, 40 mg	4,6	7,0	9,30	12,14
	Moxifloxacine*	9,4	11,9	10,78	13,67

*Témoin actif

L'effet maximal moyen sur l'intervalle QTcN semblait plus marqué pour la dose de 40 mg d'alfuzosine que pour la dose de 10 mg. L'effet causé par la plus forte dose d'alfuzosine étudiée (quatre fois la dose thérapeutique) n'a pas semblé plus important que celui produit par le témoin actif, la moxifloxacine, à la dose thérapeutique.

Une autre étude postcommercialisation a évalué l'effet de l'administration concomitante de 10 mg d'alfuzosine et d'un médicament ayant des effets comparables sur l'intervalle QT. Il s'agissait d'une étude à double insu, à répartition aléatoire de type croisé à permutation quintuple, contrôlée par un placebo et un témoin positif (moxifloxacine à raison de 400 mg), menée auprès de 39 hommes de race blanche en bonne santé âgés de 19 à 46 ans. L'intervalle QT, obtenu par un ECG à 12 dérivations, a été mesuré de 4 à 12 heures après l'administration du traitement. L'effet maximal moyen sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT a été obtenu à partir d'une analyse de la variation des valeurs appariées dans le temps, ajustées par rapport aux valeurs obtenues avec le placebo. Dans cette étude, l'augmentation maximale moyenne de l'intervalle QTcN ajusté selon le placebo de la dose d'alfuzosine administrée seule était de 4,41 ms (limite supérieure de l'IC à 95 %, 7,09 ms); les résultats sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous. L'administration concomitante des deux médicaments (alfuzosine et sildénafil) a montré un allongement de l'intervalle QT plus marqué comparativement aux deux médicaments employés seuls. Cet allongement maximal moyen de l'intervalle QTcN [8,27 ms (limite supérieure de l'IC à 95 %, 10,90 ms)] correspondait au plus à un effet additif. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour faire des comparaisons statistiques directes entre les médicaments, l'augmentation maximale moyenne de l'intervalle QTcN provoquée par l'administration concomitante des deux médicaments semblait inférieure à l'augmentation maximale moyenne de l'intervalle QTcN obtenu avec le témoin actif, soit la moxifloxacine à raison de 400 mg [11,44 ms (limite supérieure de l'IC à 95 %, 14,01 ms)]. L'association composée d'alfuzosine et de sildénafil a produit une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque moyenne [+ 4 batt. par minute, $p < 0,0001$].

Tableau 6 : ÉCG à 12 dérivations – Variation moyenne de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc de 7 à 10 h après l'administration du traitement et variation maximale moyenne de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT après ajustement en fonction des valeurs de départ et des valeurs obtenues avec le placebo au cours de la période d'observation de 4 à 12 h après l'administration du traitement

		Variation moyenne		Analyse de la variation maximale des valeurs appariées dans le temps (ajustées selon la méthode « bootstrap »)	
Paramètre	Traitement	Variation moyenne des valeurs de départ par rapport à celles obtenues avec le placebo	IC à 95 % (limite supérieure)	Estimation de la variation maximale moyenne des valeurs appariées dans le temps	IC à 95 % (limite supérieure)
Fréquence	Alfuzosine, 10 mg	1,1	2,9	3,78	5,54

cardiaque (Batt./m)	Alfuzosine et sildénafil	4,0	5,8	5,53	7,25
	Sildénafil, 100 mg	1,4	3,2	2,13	3,82
	Moxifloxacine*	1,3	3,2	2,80	4,39
QTcB (ms)	Alfuzosine, 10 mg	5,0	8,8	7,49	10,68
	Alfuzosine et sildénafil	13,3	17,1	14,99	18,35
	Sildénafil, 100 mg	6,3	10,1	7,85	11,30
QTcF (ms)	Moxifloxacine*	9,4	13,2	17,18	20,72
	Alfuzosine, 10 mg	3,7	6,6	5,72	8,19
	Alfuzosine et sildénafil	9,5	12,4	10,47	12,97
	Sildénafil, 100 mg	4,8	7,7	6,40	8,97
QTcN (ms)**	Moxifloxacine*	7,8	10,7	13,80	16,48
	Alfuzosine, 10 mg	2,2	5,1	4,41	7,09
	Alfuzosine et sildénafil	7,0	10,0	8,27	10,90
	Sildénafil, 100 mg	3,5	6,4	5,26	7,87
	Moxifloxacine*	6,5	9,4	11,44	14,01

*Témoin actif

**Dans le cas de l'analyse de la variation moyenne, seules les données de $QtcNi$ étaient disponibles (l'intervalle QT modifié à l'aide d'une formule de correction individuelle)

L'allongement de l'intervalle QT n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'HBP, il n'existe pas de données comparables. Cette population peut être atteinte d'autres affections et présenter un risque accru d'allongement de l'intervalle QT en raison de la présence de facteurs de risque concomitants ou de maladies cardiovasculaires préexistantes. Selon l'état de santé de chaque patient, un ÉCG devrait être envisagé afin de déceler toute anomalie pendant le traitement.

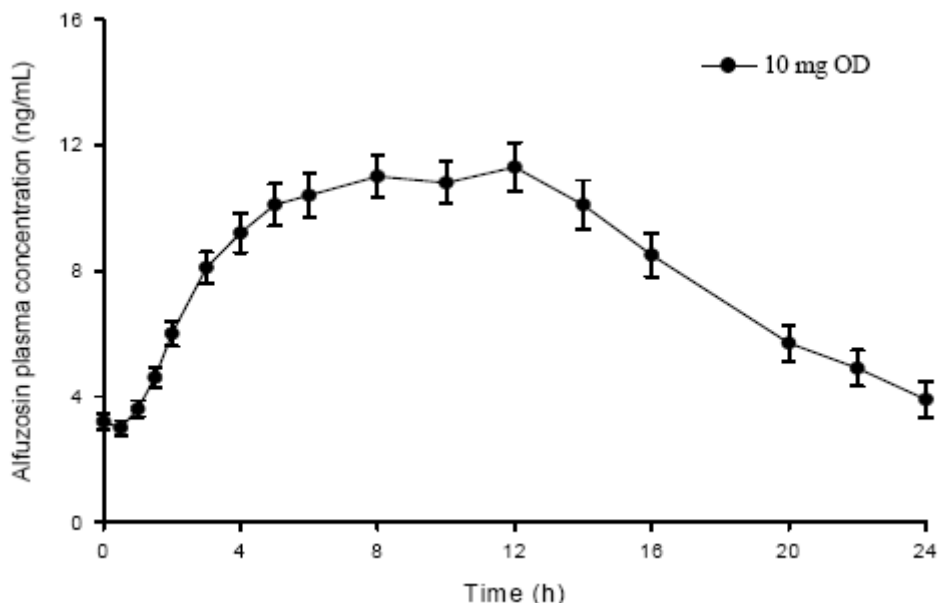
Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité du chlorhydrate d'alfuzosine est réduite lorsque le médicament est administré à jeun. On obtient un profil pharmacocinétique constant lorsque le chlorhydrate d'alfuzosine est pris après un repas. Une concentration plasmatique maximale moyenne de $12,3 \pm 6,6$ ng/mL est atteinte de 6 à 14 heures après l'administration d'une dose unique.

Après l'administration de doses répétées à des sujets non à jeun, les valeurs moyennes de la C_{max} et de la C_{min} se chiffrent à $13,6 \pm 5,6$ ng/mL et à $3,1 \pm 1,6$ ng/mL, respectivement. L'ASC₀₋₂₄ moyenne est de 194 ± 75 ng.h/mL. On observe un plateau de concentration de 3 à 14 heures après l'administration du médicament, avec des concentrations supérieures à 8,1 ng/mL (C_{moy}) pendant 11 heures.

Figure 2 : Profil de la concentration plasmatique moyenne (\pm ÉT) de l'alfuzosine en fonction du temps après l'administration répétée de doses quotidiennes de 10 mg d'alfuzosine en comprimé à des hommes d'âge moyen en bonne santé (n = 42)



TRADUCTION DE LA FIGURE : Alfuzosin plasma concentration (ng/mL) = Concentration plasmatique d'alfuzosine (ng/mL), Time (h) = Temps (h), 10 mg OD = 10 mg, 1 f.p.j.

Distribution :

Le volume de distribution calculé après l'administration par voie intraveineuse du médicament est de 2,5 L/kg, ce qui révèle une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. Le chlorhydrate d'alfuzosine se lie modérément aux protéines plasmatiques, la fraction libre correspondant à 13,3 % chez des volontaires en bonne santé. Les fractions liées à l'albumine sérique et aux alpha1-glycoprotéines sont de 68,2 et de 52,5 %, respectivement. L'acide salicylique, l'hydrochlorothiazide, le diltiazem, la digoxine et l'indométacine n'altèrent pas la liaison du chlorhydrate d'alfuzosine aux protéines plasmatiques humaines. Selon des données obtenues *in vivo*, il est peu probable que le chlorhydrate d'alfuzosine influe sur la liaison de ces médicaments aux protéines plasmatiques humaines. On observe une augmentation de la fraction libre chez les patients atteints d'insuffisance rénale (16,8 %) et chez les patients atteints d'une maladie hépatique (20,8 %).

Métabolisme :

Le chlorhydrate d'alfuzosine est métabolisé par le foie et seulement 11 % de la molécule mère est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Les métabolites, tous inactifs, sont éliminés dans l'urine (15 à 30 %) et dans les fèces (75 à 91 %). Le chlorhydrate d'alfuzosine est métabolisé par l'intermédiaire de trois voies métaboliques (oxydation, O-déméthylation et N-désalkylation) qui sont identiques sur le plan qualitatif à celles observées chez les animaux (rat et chien).

L'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme hépatique intervenant dans le métabolisme de ce médicament.

Excrétion :

Après l'administration du chlorhydrate d'alfuzosine par voie orale ou intraveineuse à des personnes jeunes en bonne santé et à la population ciblée, l'élimination du médicament est caractérisée par une demi-vie terminale de 4,8 heures et une clairance totale de 0,3 L/h/kg.

La demi-vie d'élimination apparente du chlorhydrate d'alfuzosine augmente à 9,1 heures chez les volontaires d'âge moyen en bonne santé et à 10,1 heures chez les volontaires âgés.

Populations particulières et états pathologiques**Gériatrie :**

Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC) du chlorhydrate d'alfuzosine obtenus chez les patients âgés ne sont pas augmentés lorsqu'on les compare aux valeurs obtenues chez des volontaires d'âge moyen en bonne santé. Les concentrations minimales d'alfuzosine présentent cependant une corrélation positive avec l'âge. Les concentrations chez les sujets ≥ 75 ans sont environ 35 % plus élevées que celles constatées chez les patients < 65 ans.

Insuffisance rénale :

Comparativement aux valeurs observées chez les personnes ayant une fonction rénale normale, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC du chlorhydrate d'alfuzosine sont modérément supérieures (1,5 et 1,6 fois) chez les patients atteints d'insuffisance rénale à différents stades, sans aucun changement de la demi-vie d'élimination apparente. Cette modification du profil pharmacocinétique n'est pas jugée cliniquement pertinente et, par conséquent, il n'est pas nécessaire de faire un ajustement posologique. Le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade ultime.

Insuffisance hépatique :

Après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate d'alfuzosine par voie orale à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, on a noté un allongement de la demi-vie d'élimination. Les valeurs de la C_{max} ont doublé et celles de l'ASC ont triplé. La biodisponibilité du médicament a augmenté comparativement à celle observée chez des volontaires en bonne santé (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance cardiaque chronique :

L'insuffisance cardiaque chronique ne modifie pas le profil pharmacocinétique du chlorhydrate d'alfuzosine administré par voie intraveineuse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder le médicament dans un lieu sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-ALFUZOSIN (chlorhydrate d'alfuzosine) en comprimé à libération prolongée (10 mg une fois par jour) : chaque comprimé jaune, rond et plat au bord biseauté, gravé « APO » d'un côté et « ALF » au-dessus de « 10 » de l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine. Disponible en flacon de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate d'alfuzosine, chaque comprimé renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate de dicalcium dihydrate, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, phthalate d'acétate de polyvinyle et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

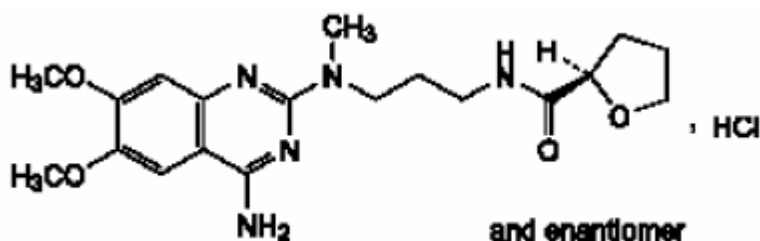
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'alfuzosine

Nom chimique : Chlorhydrate de (R,S)-N-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazolinylo)méthyle-amino]propyle] tétrahydro-2-furancarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{27}N_5O_4 \cdot HCl$; 425,92 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. L'alfuzosine est facilement soluble dans l'eau (> 10 %). Le tableau suivant donne la solubilité à saturation pour différentes valeurs de pH :

pH	Solubilité (mg/mL)
1,5	338
4,6	171
5,5	337
6,8	332
7,4	253

Le pH d'une solution à 2 % se situe entre 4,0 et 6,0. Le pKa = 8,1 (par spectrophotométrie).

Coefficient de partage (octanol-eau à un pH de 7,4) : le coefficient de partage (D) entre l'octanol et une solution tampon aqueuse à un pH de 7,4 a été déterminé par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et le résultat obtenu, exprimé sous forme logarithmique, est $\log D_{7,4} = 1,51$.

Les deux énantiomères (S et R) possèdent la même activité pharmacologique que le racémate.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'études

Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) :

Quatre études contrôlées par placebo, à double insu et d'une durée de 12 semaines ont été menées sur l'administration de chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé (à libération prolongée) pour le traitement de l'HBP à une posologie variant de 7,5 à 15 mg une fois par jour. Ces études ont été menées auprès de 1 949 patients présentant des signes et des symptômes d'HBP. Selon les résultats de ces études, la dose de 10 mg a été choisie.

Les résultats de deux études dans le cadre desquelles on a évalué de façon approfondie l'administration de chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée sont présentés ci-après.

Ces études comprenaient deux principaux paramètres d'efficacité : le Score international des symptômes de prostatisme (International Prostate Symptom Score - IPSS) et le débit urinaire maximal. Le questionnaire du IPSS, dont l'échelle des valeurs varie de 0 à 35, contient des questions qui permettent d'évaluer la gravité des symptômes irritatifs et obstructifs. De plus, on a également mesuré l'indice de la qualité de vie, dont les cotes possibles varient de 0 à 6. Le deuxième paramètre d'efficacité évalué était le débit urinaire maximal.

Comme le montrent clairement le tableau 7 et les figure 3 et figure 4, on a noté dans les deux études une diminution statistiquement significative de la cote des symptômes dans le groupe traité comparativement à la cote obtenue dans le groupe recevant le placebo, ce qui révèle une diminution de la gravité des symptômes. Ceci s'explique par une amélioration statistiquement significative des cotes des symptômes irritatifs et des cotes des symptômes obstructifs. Chez les patients traités par le chlorhydrate d'alfuzosine, l'indice de la qualité de vie s'est également amélioré de manière significative, soit de 33 %.

Tableau 7 – Variation moyenne (\pm ÉT) par rapport à la valeur de départ pour la cote des symptômes chez les patients atteints HBP

Cote des symptômes	Étude n° 1*		Étude n° 2*	
	Placebo (n = 167)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée 10 mg (n = 170)	Placebo (n = 152)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée 10 mg (n = 137)
Cote des symptômes totale	18,2 (\pm 6,4)	18,2 (\pm 6,3)	17,7 (\pm 4,1)	17,3 (\pm 3,5)
Valeur de départ ^a	- 1,6 (\pm 5,8)	- 3,6 (\pm 4,8)	- 4,9 (\pm 5,9)	- 6,9 (\pm 4,9)
Variation ^b				
Valeur de <i>p</i>	0,001		0,002	
Cote des symptômes irritatifs	7,9 (\pm 3,0)	8,1 (\pm 3,0)	7,0 (\pm 2,6)	6,8 (\pm 2,5)
Valeur de départ ^a	- 0,4 (\pm 2,5)	- 1,4 (\pm 2,5)	- 1,6 (\pm 2,6)	- 2,3 (\pm 2,3)

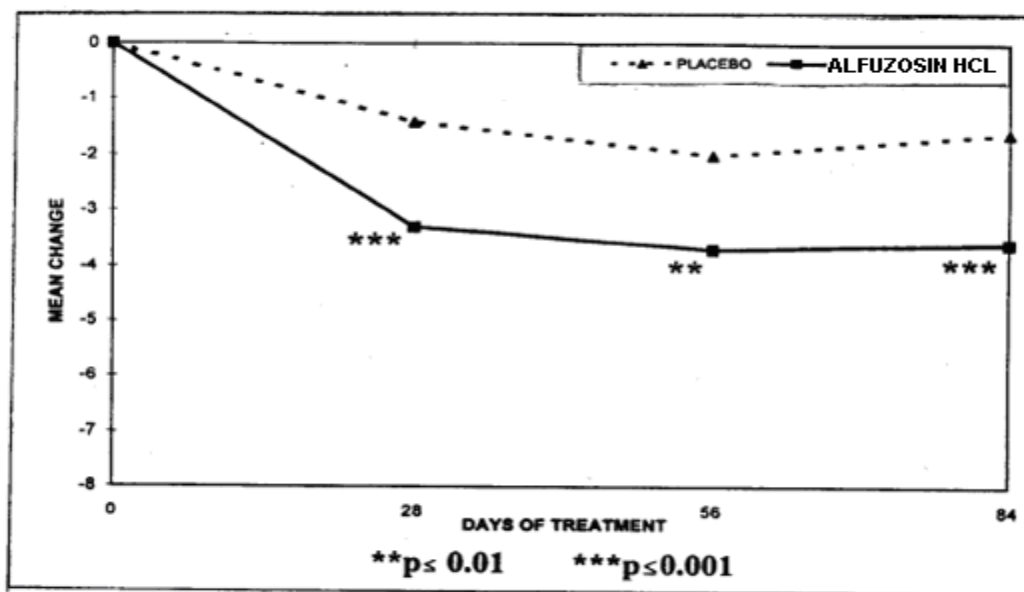
Variation ^b				
Valeur de <i>p</i>	0,0006		0,02	
Cote des symptômes obstructifs	10,3 (± 4,3)	10,1 (± 4,4)	10,7 (± 3,2)	10,4 (± 3,2)
Valeur de départ ^a	- 1,1 (± 3,8)	- 2,2 (± 3,4)	- 3,3 (± 4,0)	- 4,6 (± 3,5)
Variation ^b				
Valeur de <i>p</i>	0,02		0,005	
Indice de la qualité de vie	3,7 (± 1,1)	3,8 (± 1,1)	3,3 (± 1,0)	3,3 (± 0,9)
Valeur de départ ^a	- 0,3 (± 1,1)	- 0,7 (± 1,1)	- 0,6 (± 1,2)	- 1,1 (± 1,1)
Variation ^b				
Valeur de <i>p</i>	0,002		0,0008	

* L'analyse de données utilisée pour l'étude 1 était le test Dunnett et pour l'étude 2, une analyse de variance à un critère de classification.

^a Jours précédant le traitement pendant lesquels on a obtenu les valeurs de départ dans les études 1 et 2 : 28 jours avant la répartition aléatoire (D - 28 à D 0).

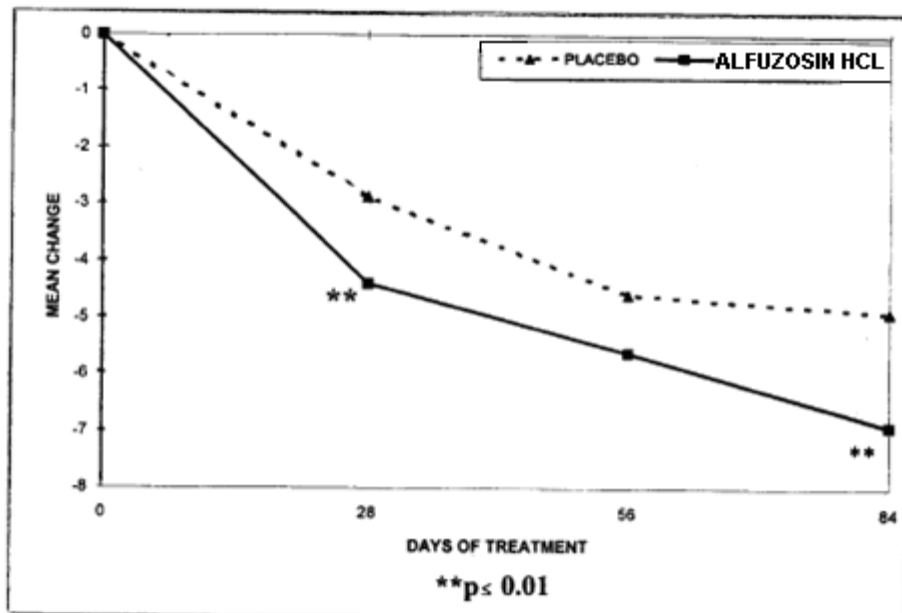
^b Différence absolue entre la valeur de départ et la dernière valeur.

Figure 3 – Variation moyenne entre la valeur de départ et la cote de symptômes totale, par visite : étude 1



TRADUCTION DE LA FIGURE: MEAN CHANGE = VARIATION MOYENNE, DAYS OF TREATMENT = JOURS DE TRAITEMENT, ALFUZOSIN HCl = Chlorhydrate d'alfuzosine, $p = p$

Figure 4 – Variation moyenne entre la valeur de départ et la cote de symptômes totale, par visite : étude 2



TRADUCTION DE LA FIGURE: MEAN CHANGE = VARIATION MOYENNE, DAYS OF TREATMENT = JOURS DE TRAITEMENT, ALFUZOSIN HCl = Chlorhydrate d'alfuzosine, $p = p$.

Le débit urinaire a également augmenté, ce qui indique une diminution de l'obstruction. Comme le montrent le tableau 8 et les figure 4 et figure 5, le débit urinaire maximal a augmenté de façon significative dans les deux études chez les patients traités comparativement au débit observé chez ceux recevant le placebo. Dans l'étude 2, l'évaluation du débit urinaire maximal a été faite à la fin de l'intervalle posologique (environ 20 heures après la prise de la première dose, au moment où les concentrations du médicament devaient être minimales), ce qui a permis de confirmer l'efficacité du schéma thérapeutique unique quotidien.

Tableau 8 – Variation moyenne (\pm ÉT) par rapport à la valeur de départ pour le débit urinaire maximal chez les patients atteints de HBP

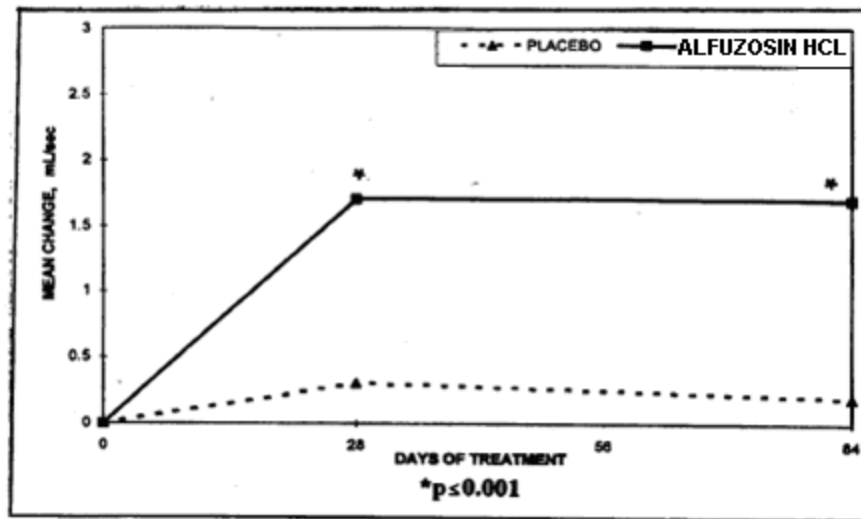
	Étude n° 1*		Étude n° 2*	
	Placebo (n = 167)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée 10 mg (n = 170)	Placebo (n = 147)	Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée 10 mg (n = 136)
Valeur de départ ^a , mL/s	10,2 (\pm 4,0)	9,9 (\pm 3,9)	9,2 (\pm 2,0)	9,4 (\pm 1,9)
Variation ^b , mL/s	0,2 (\pm 3,5)	1,7 (\pm 4,2)	1,4 (\pm 3,2)	2,3 (\pm 3,6)
Valeur de p	0,0004		0,03	

* L'analyse de données utilisée pour l'étude 1 était le test Dunnett et pour l'étude 2, une analyse de variance à un critère de classification.

^a La valeur de départ a été obtenue le jour où l'urodébitométrie a été réalisée, soit avant la répartition aléatoire (Jour 0) pour les études 1 et 2.

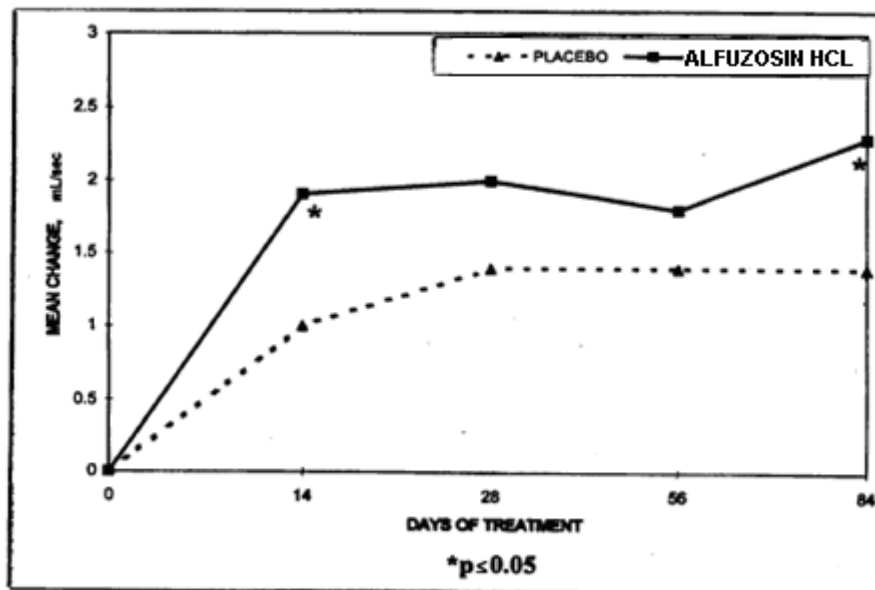
^b Différence absolue entre la valeur de départ et la dernière valeur.

Figure 5 – Variation moyenne du débit urinaire maximal (mL/s) par rapport à la valeur de départ, par visite : étude 1



TRADUCTION DE LA FIGURE: MEAN CHANGE, mL/sec = VARIATION MOYENNE, mL/s, DAYS OF TREATMENT = JOURS DE TRAITEMENT, ALFUZOSIN HCl = Chlorhydrate d'alfuzosine, $p = p$.

Figure 6 – Variation moyenne du débit urinaire maximal (mL/s) par rapport à la valeur de départ, par visite : étude 2



TRADUCTION DE LA FIGURE: MEAN CHANGE, mL/sec = VARIATION MOYENNE, mL/s, DAYS OF TREATMENT = JOURS DE TRAITEMENT, ALFUZOSIN HCl = Chlorhydrate d'alfuzosine, $p = p$.

L'efficacité du traitement a été maintenue dans les phases de prolongation ouvertes de ces études, qui pouvaient durer un an.

Dans les deux études, le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé s'est révélé supérieur au placebo pour le IPSS et le débit urinaire maximal. Le débit urinaire maximal évalué à la fin de l'intervalle posologique a permis de démontrer que la préparation unique quotidienne possède un spectre d'action de 24 heures.

En plus des études mentionnées ci-dessus, une étude comparative, multicentrique et à double insu d'une durée de 6 mois a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée, du finastéride et d'un traitement d'association composé des deux médicaments auprès de 1 051 patients présentant des signes et des symptômes d'HBP. Dès le premier mois de traitement, le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée, en monothérapie ou en association, a permis d'obtenir une amélioration nettement supérieure des symptômes par rapport au finastéride en monothérapie (en monothérapie : $p = 0,01$, en association : $p = 0,03$).

Rétention urinaire aiguë (RUA) :

L'étude ALFAUR a évalué l'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée comparativement au placebo chez les patients atteints d'un premier épisode de RUA liée à l'HBP (ALFAUR-1) ainsi que la nécessité de subir une intervention chirurgicale dans les six mois suivant le premier épisode de RUA (ALFAUR-2). Dans la première phase de l'étude multicentrique contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, on a administré une fois par jour aux patients le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée dosé à 10 mg ($n = 241$) ou un placebo ($n = 122$) pendant 3 à 4 jours après un cathétérisme urétral pour la rétention urinaire aiguë (soit du premier jour du cathétérisme au jour suivant le retrait de la sonde). Le cathéter a été en place pendant un minimum de 39 heures à un maximum de 70 heures. Le principal paramètre d'évaluation était le nombre de patients présentant une miction réussie une fois la sonde retirée. Une miction réussie a été définie comme le retour d'une miction spontanée, selon l'évaluation du patient, 24 heures après le retrait de la sonde sans avoir à la remettre. Ce paramètre sert souvent de critère clinique pour juger de la nécessité d'une intervention chirurgicale urgente.

Dans le groupe traité par le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à libération prolongée, 62 % des patients ont obtenu une miction réussie après le retrait de la sonde à la suite d'un premier épisode de RUA comparativement à 48 % des patients dans le groupe recevant le placebo ($p = 0,012$). Dans les trois pays où l'on a recruté plus de 20 patients qui ont reçu le placebo pendant la période de cathétérisme suivant une RUA, on a observé un taux de réponse au placebo variant de 20 à 79 %, ce qui montre une variabilité de ce paramètre d'évaluation (l'auto-évaluation de la miction par le patient).

Parmi les 204 patients admis dans l'étude de phase 1 (ALFAUR-1), les 165 patients recevant le chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé ou le placebo qui ont obtenu une miction réussie ont été de nouveau répartis de façon aléatoire et admis dans la deuxième phase de l'étude (ALFAUR-2). On a évalué la nécessité de subir une intervention chirurgicale dans les 6 mois suivant le premier épisode de RUA. Comparativement au placebo, le chlorhydrate d'alfuzosine a diminué le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale (intervention urgente en raison d'une récurrence de la

rétenction urinaire ou non urgente); réduction du risque de 60 % ($p = 0,04$), de 50 % ($p = 0,04$) et de 30 % ($p = 0,2$) à 1, 3 et 6 mois respectivement, ce qui montre une différence statistiquement significative de près de 3 mois par rapport au placebo.

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à double insu et à dose unique, de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de 51 volontaires de sexe masculin en santé et à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de l'alfuzosine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique d'Apo-ALFUZOSIN en comprimé à libération prolongée (chlorhydrate d'alfuzosine; Apotex inc.) ou de XATRAL® en comprimé à libération prolongée (Sanofi-Aventis Canada Inc.). Les résultats obtenus à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité Chlorhydrate d'alfuzosine (Dose unique de 10 mg : 1 x 10 mg) D'après des données mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique obtenue par la méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Alfuzosin	Xatral®†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASC_t (ng•h/mL)	153,532 172,190 (46)	147,644 166,725 (51)	104,0	De 95,6 à 113,1
ASC_{inf} (ng•h/mL)	163,987 185,554 (48)	155,883 177,243 (52)	105,2	De 96,6 à 114,6
C_{max} (ng/mL)	9,778 10,556 (40)	8,399 9,192 (49)	116,4	De 107,6 à 126,0
T_{max}[#] (h)	5,13 (36)	7,03 (82)		
T_{1/2}[#] (h)	9,52 (42)	9,49 (44)		
# Moyennes arithmétiques (CV %) seulement. ## D'après l'estimation des moindres carrés. † Xatral® est fabriqué par Sanofi-Aventis et a été acheté au Canada.				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à double insu et à dose unique, de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de 29 volontaires de sexe masculin en santé et non à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de l'alfuzosine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique d'Apo-ALFUZOSIN en comprimé à libération prolongée (chlorhydrate d'alfuzosine; Apotex inc.) ou de XATRAL® en comprimé à libération prolongée (Sanofi-Aventis Canada Inc.). Les résultats obtenus à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité Chlorhydrate d'alfuzosine (Dose unique de 10 mg : 1 x 10 mg) D'après des données mesurées chez des sujets qui n'étaient pas à jeun Moyenne géométrique obtenue par la méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Alfuzosin	Xatral®†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASC_t (ng•h/mL)	234,520 253,273 (38)	226,020 244,723 (39)	103,8	De 95,3 à 112,9
ASC_{inf} (ng•h/mL)	240,842 260,186 (38)	231,246 250,554 (39)	104,1	De 95,8 à 113,2
C_{max} (ng/mL)	15,200 16,139 (32)	15,602 17,110 (41)	97,4	De 84,9 à 111,8
T_{max}[#] (h)	7,28 (38)	7,83 (39)		
T_{1/2}[#] (h)	10,52 (36)	9,77 (31)		
# Moyennes arithmétiques (CV %) seulement. ## D'après l'estimation des moindres carrés. † Xatral® est fabriqué par Sanofi-Aventis et a été acheté au Canada.				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à double insu et à doses multiples, de type croisé avec inversion de traitement a été menée à l'état d'équilibre auprès de 30 volontaires de sexe masculin en santé. La vitesse et le taux d'absorption de l'alfuzosine ont été mesurés et comparés après l'administration de doses multiples d'Apo-ALFUZOSIN en comprimé à libération prolongée (chlorhydrate d'alfuzosine; Apotex inc.) ou de XATRAL® en comprimé à libération prolongée (Sanofi-Aventis Canada Inc.). Les résultats obtenus à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité Chlorhydrate d'alfuzosine (Doses multiples de 10 mg : 5 x 10 mg) D'après des données mesurées à l'état d'équilibre Moyenne géométrique obtenue par la méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Alfuzosin	Xatral ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASC _t (ng•h/mL)	252,116 265,251 (33)	246,203 262,928 (34)	102,4	De 96,2 à 109,0
C _{max} (ng/mL)	16,849 17,758 (35)	15,860 16,705 (31)	106,2	De 98,0 à 115,2
C _{min} (ng/mL)	5,676 6,330 (43)	5,213 6,346 (53)	108,9	De 93,4 à 126,9
T _{max} [#] (h)	5,167 (67)	5,400 (61)		
Fluctuation [#] (%)	106,380 (43)	102,398 (41)		
# Moyennes arithmétiques (CV %) seulement. ## D'après l'estimation des moindres carrés. † Xatral [®] est fabriqué par Sanofi-Aventis et a été acheté au Canada.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Profil pharmacologique général chez l'animal

L'alfuzosine est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques qui produit une inhibition puissante de la liaison de la prazosine tritiée aux récepteurs alpha1-adrénergiques dans le cortex cérébral de rats mâles. De même, l'alfuzosine inhibe la liaison de l'idazoxane tritiée ou de la clonidine tritiée aux récepteurs alpha1-adrénergiques à des concentrations de 33 à 50 fois supérieures à celles nécessaires pour inhiber la liaison de la prazosine tritiée.

Dans le tissu de l'adénomyofibrome prostatique humain, l'alfuzosine inhibe la liaison de la prazosine tritiée aux récepteurs alpha1-adrénergiques avec une puissance comparable à celle exercée pour inhiber la liaison de la prazosine tritiée aux récepteurs alpha1-adrénergiques dans le cortex cérébral.

L'alfuzosine possède une affinité de liaison équilibrée pour les trois sous-types de récepteurs alpha1-adrénergiques dans les tissus animaux (à l'état naturel : alpha1A et alpha1b) ou obtenus par clonage de tissus humains et exprimés dans des cellules isolées (alpha1a, alpha1b et alpha1d).

L'alfuzosine a un profil de liaison sélective pour les récepteurs alpha1-adrénergiques avec peu ou pas d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2, sérotoninergiques 5HT₁ et 5HT₂, histaminergiques H₁, β-adrénergiques ou cholinergiques muscariniques

Effets sur les voies urinaires inférieures

L'alfuzosine est un antagoniste compétitif puissant des contractions provoquées par la stimulation des récepteurs alpha1-adrénergiques par la phényléphrine dans le trigone vésical et l'urètre des lapins mâles.

L'alfuzosine a également produit une inhibition puissante des contractions du trigone isolé provoquées par la noradrénaline ou par stimulation électrique, tandis que l'idazoxane, un antagoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques, a seulement légèrement diminué ces contractions.

Chez le chat anesthésié, l'alfuzosine, administrée par voie intraveineuse, a produit une inhibition puissante de l'hypertonie urétrale provoquée par la stimulation électrique du nerf hypogastrique.

De même, chez le chien anesthésié, l'alfuzosine a produit une inhibition puissante de l'hypertonie urétrale provoquée par la stimulation électrique du nerf hypogastrique. Ces résultats montrent que l'alfuzosine est un antagoniste compétitif des récepteurs alpha1-adrénergiques dans les voies urinaires inférieures et qu'elle peut par conséquent diminuer la composante de la pression urétrale associée au tonus sympathique.

Urosélectivité

Puisque le résultat visé par l'utilisation clinique des antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques consiste à diminuer la pression urétrale avec le moins d'effets indésirables possible, l'évaluation de l'urosélectivité fonctionnelle (effet préférentiel sur la pression urétrale sans effet important sur l'appareil cardiovasculaire ou le système nerveux central) dans des modèles animaux est une voie essentielle pour prévoir l'urosélectivité clinique.

Les premiers modèles ont permis de mesurer les effets du médicament sur la pression urétrale (PU) chez des chats anesthésiés ainsi que les effets sur la tension artérielle (TA) chez les rats spontanément hypertendus. Le rapport du nombre de doses nécessaires pour diminuer la pression urétrale de 50 % chez les chats sur le nombre de doses requises pour diminuer la tension artérielle de 20 % chez les rats spontanément hypertendus a fourni un premier indice d'urosélectivité. Dans ces conditions, le rapport calculé pour l'alfuzosine était de 11, c.-à-d. que la dose nécessaire pour diminuer la TA était 11 fois supérieure à la dose requise pour diminuer la PU. Ce rapport était égal à 1 pour la prazosine, c.-à-d. que les deux pressions étaient diminuées à la même dose, tandis que dans le cas de la térazosine, on a obtenu un rapport de 3,5.

Dans un autre modèle permettant de mesurer la pression urétrale et la pression artérielle simultanément chez le même animal éveillé, l'alfuzosine administrée par voie intraveineuse a diminué la pression urétrale de façon sélective et proportionnelle à la dose. On a observé, pendant moins de 15 minutes, une légère baisse de la tension artérielle à la dose la plus forte. Pendant toute l'étude, on n'a noté aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque. À l'intérieur de la plage posologique testée et quand le tonus sympathique est normal, l'alfuzosine

exerce une urosélectivité fonctionnelle contrairement aux autres antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques comme la prazosine, la térazosine ou la tamsulosine.

Distribution tissulaire

Une heure après l'administration par voie orale d'alfuzosine aux rats, le rapport de la concentration prostatique sur la concentration plasmatique était de 4,6. Après 6 heures, la concentration dans les tissus prostatiques était toujours presque 9 fois supérieure à la concentration plasmatique.

Dans la même étude, un indice de l'effet inhibiteur de l'alfuzosine sur les contractions urétrales provoquées par la phényléphrine était en corrélation directe avec les concentrations obtenues dans les tissus prostatiques. Cette étude, qui montre que les concentrations d'alfuzosine dans la prostate sont de 4 à 9 fois supérieures à celles obtenues dans le plasma, pourrait fournir une explication sur les effets préférentiels du médicament pour les voies urinaires inférieures comparativement aux effets vasculaires.

Dans l'hippocampe du rat, la libération de sérotonine est modulée par l'activation des récepteurs alpha1-adrénergiques, et la mesure de la concentration de sérotonine peut fournir un indice de l'activité centrale des antagonistes des récepteurs adrénergiques qui pénètrent dans le cerveau. L'alfuzosine à des doses de 10 à 40 fois supérieures à celles qui agissent efficacement sur la pression urétrale n'altère pas la libération de sérotonine par l'hippocampe. Par conséquent, chez le rat, l'alfuzosine montre une urosélectivité fonctionnelle en diminuant la pression urétrale à des doses qui ne modifient pas la tension artérielle et qui ne pénètrent pas dans le cerveau.

Profil cardiovasculaire

Chez les chats anesthésiés, la stimulation électrique des nerfs sympathiques a produit une augmentation soutenue de la fréquence cardiaque qui a été inhibée par l'agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques, UK-14,304, de façon proportionnelle à la dose. L'administration de 1 mg/kg d'alfuzosine par voie intraveineuse n'a pas inversé cet antagonisme, ce qui montre son absence d'interaction avec les récepteurs alpha2-adrénergiques cardiaques.

L'alfuzosine a diminué, de façon proportionnelle à la dose, la pression sanguine aortique chez les chiens normotendus anesthésiés par du pentobarbital sodique, sans altérations significatives de la fréquence cardiaque. La diminution de la pression aortique a été causée par une baisse de la résistance vasculaire périphérique totale avec une redistribution du débit cardiaque (qui n'augmente que de façon transitoire) et une dilatation sélective du lit vasculaire fémoral. Après le traitement par l'alfuzosine, on n'a observé aucune modification de la contractilité du cœur chez les chiens dont l'innervation cardiaque était intacte.

L'alfuzosine n'était pas cardiotoxique chez les chiens normotendus éveillés, présentant ou non un infarctus du myocarde expérimental provoqué de 5 à 8 jours avant le traitement. Ainsi, le médicament a légèrement diminué la pression artérielle systolique des chiens ayant un cœur sain ou atteints d'un infarctus, sans altérer de façon notable la fréquence cardiaque. L'alfuzosine n'a entraîné aucune anomalie à l'ÉCG chez les chiens en bonne santé ni chez les animaux.

L'alfuzosine a diminué, mais sans l'annuler, l'augmentation de la tension artérielle mesurée lorsque les chiens normotendus éveillés se sont dressés sur leurs pattes arrière, un modèle expérimental permettant d'évaluer l'effet de différents médicaments sur le réflexe orthostatique. Dans ce modèle, on a également montré que l'alfuzosine, contrairement à la prazosine à des doses d'activité égale, n'a pas entraîné d'hypotension orthostatique et a beaucoup moins d'effet sur le réflexe orthostatique que la prazosine.

Des études pharmacologiques non cliniques portant sur l'innocuité ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* pour examiner les effets du médicament sur la polarisation ventriculaire. L'étude *in vitro* la plus pertinente utilise le courant potassique des canaux hERG pour évaluer le potentiel d'allongement de l'intervalle QT/QTc par l'alfuzosine. Dans cette étude, à des concentrations pouvant atteindre 1 000 mcM, la CI₅₀ a été évaluée à 83,5 mcM (35 500 ng/mL), ce qui révèle une inhibition extrêmement faible des canaux potassiques. Le témoin positif, le cisapride, connu pour allonger l'intervalle QT/QTc, a produit une CI₅₀ de 0,0065 mcM. À la dose de 83,5 mcM d'alfuzosine, la concentration dans le système expérimental est 3 000 fois supérieure à celle mesurée dans le plasma (C_{max} de 11,2 ng/mL) à la dose thérapeutique de 10 mg/jour. Dans les autres études *in vitro* effectuées sur des préparations de muscles papillaires de cobaye et des fibres de Purkinje de porcelet, on a observé de très légers effets (augmentation de 4 à 6 %) sur le potentiel d'action *in vitro* à des doses d'environ 10 mcM (4 000 ng/mL), soit l'équivalent d'environ 350 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique. Au cours d'une étude hémodynamique *in vivo* menée sur des chiens anesthésiés, l'administration d'une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse a produit un allongement de 13 % de l'intervalle QTc associé à une faible diminution de la conduction auriculo-ventriculaire. À cette dose, l'exposition estimée (ASC) chez les animaux était d'environ 12 000 ng/mL.h, soit l'équivalent de 50 fois l'exposition à la dose thérapeutique recommandée chez l'humain.

L'ensemble des études pharmacologiques sur l'innocuité montre que les signes sont très faibles dans les études non cliniques, mais que les effets se produisent à des expositions de 50 à 3 000 fois supérieures à celles observées aux doses thérapeutiques recommandées chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études de toxicité menées sur une dose unique administrée par voie orale et intrapéritonéale chez la souris et le rat sont résumés ci-dessous dans le tableau 9.

Tableau 9 – Résultats des études de toxicité menées sur l'administration par voie orale et intrapéritonéale d'une dose unique chez la souris et le rat

Espèce	Voie d'administration	Sexe	Valeurs des DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	M et F (10, 20, 40, 60 souris par sexe)	2 300 ± 94 chez le mâle 1 950 ± 79 chez la femelle
Rat		M et F (10, 20 rats par sexe)	≥ 4 000 chez le mâle 3 000 chez la femelle
Souris	Intrapéritonéale	M et F (20 souris par sexe)	600 ± 25 chez le mâle 650 ± 20 chez la femelle

Rat		M et F (10, 20 rats par sexe)	480 chez le mâle et chez la femelle
-----	--	----------------------------------	-------------------------------------

Les symptômes cliniques comprenaient la ptose palpébrale, les troubles moteurs, la sédation, la prostration, la cyanose et les convulsions cloniques. Les symptômes ont disparu dans les 4 à 5 jours suivant l'administration du médicament.

Chez la souris et le rat, on n'a observé aucune mort après l'administration du médicament par voie intraveineuse à la dose maximale injectable dans les conditions expérimentales, soit de 40 mg/kg chez les animaux des deux espèces.

Toxicité chronique

La toxicité chronique de l'alfuzosine administrée par voie orale a été étudiée chez le rat et le chien au cours d'études de toxicité d'une durée de 1 mois et de 3 mois. De plus, on a évalué la toxicité chronique du médicament administré par voie orale chez le rat pendant près de 6 mois. Les doses administrées pendant ces études sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 10 – Études de toxicité chronique de 1 mois et de 3 mois chez le rat et le chien

Étude	Doses d'alfuzosine en mg/kg/jour (Administration par voie orale)
Étude d'une semaine, administration par voie i.v. chez le rat (5 M, 5 F par groupe posologique)	30, 60 et 100
Étude d'une semaine, administration par voie i.v. chez le chien (1 M, 1 F par groupe posologique)	10, 15 et 30 mg/kg 2 f.p.j.
Étude d'un mois, administration par voie i.v. chez le rat (3 M, 3 F par groupe posologique)	2, 10 et 50
Étude d'un mois, administration par voie orale chez le rat (12 M, 12 F par groupe posologique)	30, 100 et 400 chez le mâle 100, 200 et 400 chez la femelle
Étude d'un mois, administration par voie i.v. chez le chien (3 M, 3 F par groupe posologique)	2, 5 et 20 mg/kg 2 f.p.j.
Étude d'un mois, administration par voie orale chez le chien (1 M, 1 F par groupe posologique)	5, 100 et 200 en capsule de gélatine 60 pendant 1 semaine, puis 100 pendant 3 semaines
Étude d'un mois chez le chien (2 M, 2 F par groupe posologique)	50, 100 et 200 en capsule de gélatine
Étude d'un mois chez le chien (3 M, 3 F par groupe posologique)	20 mg/animal de comprimés à libération prolongée dosés à 5 mg
Étude de toxicité de 3 mois chez le rat (20 M, 20 F par groupe posologique)	5, 30 et 200
Étude de 3 mois chez le chien (3 M, 3 F par groupe posologique)	5, 20 et 80
Étude de toxicité de 6 mois chez le rat	10, 50 et 250

Étude	Doses d'alfuzosine en mg/kg/jour (Administration par voie orale)
(25 M, 25 F par groupe posologique)	
Étude d'un an chez le rat (20 M, 20 F par groupe posologique)	1, 5 et 25
Étude d'un an chez le chien (7 M, 7 F par groupe posologique)	5, 20 et 80

Au cours de la première semaine des études portant sur l'administration par voie intraveineuse du médicament chez le rat, 3 animaux sont morts les jours 1, 3 et 5 en raison d'une dépression cardiaque grave. Les survivants ont présenté les symptômes suivants : prostration, dyspnée, sialorrhée, vasodilatation périphérique et ptose palpébrale. On n'a observé aucune lésion au point d'injection. Lorsque les chiens ont reçu de l'alfuzosine par voie intraveineuse pendant une semaine, on n'a noté aucune mort et les symptômes cliniques étaient les suivants : vasodilatation périphérique, sécheresse nasale, diarrhée, hypotonie, tremblements, protrusion de la membrane nictitante et dacryorrhée. On a observé une ptose palpébrale à des doses de 15 et de 30 mg/kg 2 f.p.j. accompagnée de vomissements et de salivation à la dose de 30 mg/kg 2 f.p.j. Au cours de l'étude d'un mois sur l'administration par voie intraveineuse chez le chien, on n'a noté aucune mort et aucune lésion n'était visible aux points d'injection. Toutefois, des symptômes cliniques tels que la vasodilatation périphérique, la ptose palpébrale, la sécheresse nasale, la tachypnée, la tachycardie ainsi que des cas d'hypotonie, de vomissements et de ptialisme ont été signalés.

Dans le cadre des études d'un mois sur l'administration par voie orale chez le rat, on a commencé à observer des signes cliniques à partir de la dose de 100 mg/kg/jour chez le mâle et de 200 mg/kg/jour chez la femelle; ces signes étaient majoritairement les suivants : sédation, hypersalivation, légères modifications des analyses hématologiques et hausse des triglycérides. Lorsque les rats ont reçu l'alfuzosine par voie i.v. à des doses de 2, 10 ou 50 mg/kg/jour, on a rapporté trois morts pendant la première semaine. Les symptômes cliniques comprenaient la ptose palpébrale, l'hypotonie, les sécrétions oculaires, la vasodilatation périphérique, les troubles respiratoires et la dilatation vaginale.

Des chiens beagle recevant la dose de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines ont présenté une incoordination motrice et une perte d'appétit accompagnée d'une diminution de l'apport en eau. La dose de 200 mg/kg/jour a également entraîné une hausse des ALT, une protéinurie, une hématurie et des lésions rénales. Lorsque les chiens recevaient une dose de 60 mg/kg/jour pendant une semaine, suivie par une dose de 100 mg/kg/jour pendant 3 semaines, les symptômes cliniques étaient légers et comprenaient des vomissements, de la diarrhée, des tremblements, de la sédation, une vasodilatation, une ptose palpébrale et une démarche anormale. On a observé des symptômes semblables chez les chiens recevant une dose de 80 mg/kg/jour pendant 3 mois. Quand les chiens ont reçu une préparation à libération prolongée à 5 mg pendant un mois (20 mg/animal/jour), on n'a observé aucun signe clinique et aucune mort. Le poids corporel et la consommation d'aliments étaient normaux. De plus, les chiens recevant les doses de 2, 5 ou 20 mg/kg 2 f.p.j. par voie intraveineuse ont présenté les symptômes cliniques habituels, mais on n'a signalé aucune mort.

Pendant les études de toxicité d'une durée de 3 mois menées chez le rat, la dose de 200 mg/kg/jour a entraîné une hypersalivation passagère, une légère anémie, une augmentation de la production d'urine et des changements de poids des glandes surrénales et de la rate chez les

mâles. Lorsque les chiens ont reçu de l'alfuzosine à des doses de 5, 20 ou 80 mg/kg/jour pendant 3 mois, il n'y a eu aucune mort et les symptômes cliniques observés comprenaient un ramollissement des selles, des vomissements, des tremblements, une vasodilatation périphérique et une hypersalivation aux doses de 20 et de 80 mg/kg/jour. De plus, on a noté une tranquillité anormale à toutes les doses.

Les rats traités par l'alfuzosine pendant 6 mois ont présenté une accumulation marquée du produit dans le sang et des modifications du tissu surrénal à la dose de 50 mg/kg/jour chez le mâle et à la dose de 250 mg/kg/jour chez la femelle, ainsi que des altérations des cellules hépatiques, comme une nécrose des cellules entourant les lobules hépatiques et une éosinophilie cytoplasmique. Au cours d'une étude de toxicité de 6 mois, des rats des deux sexes ont été répartis dans 4 groupes et ont reçu des doses de 10, 50 ou 250 mg/kg/jour d'alfuzosine ou un placebo. Vingt-deux animaux sont morts et, parmi ces morts, 4 n'étaient pas liées au traitement. Les morts étaient liées à la dose (2 mâles à la dose de 50 mg/kg/jour, 7 mâles et 9 femelles à la dose de 250 mg/kg/jour). Les rats qui ont reçu 250 mg/kg/jour et les 2 mâles qui ont reçu 50 mg/kg/jour sont morts dans les 30 minutes suivant le gavage et ils présentaient, avant la mort, des troubles respiratoires, de l'hypersalivation et une vasodilatation périphérique. Les autres animaux sont morts de 2 à 22 heures après l'administration de l'alfuzosine. L'alfuzosine a également provoqué une ptose et une vasodilatation périphérique à partir de la 1^{re} semaine, puis une rougeur autour des yeux et une dilatation vaginale dès la 2^e semaine. Les rats recevant les doses de 50 et de 250 mg/kg/jour ont montré une salivation liée à la dose (à partir de la 2^e semaine) et une humidité dans la région génito-urinaire (à partir de la 7^e semaine). La consommation d'aliments a légèrement augmenté chez tous les animaux, à l'exception des mâles recevant la dose de 250 mg/kg/jour qui ont perdu l'appétit dès la 9^e semaine.

Lorsque des rats recevaient des doses d'alfuzosine de 1, 5 ou 20 mg/kg/jour pendant un an, les symptômes cliniques observés étaient une ptose aux doses de 5 et 25 mg/kg/jour ainsi qu'une rougeur du scrotum et une dilatation vaginale dans tous les groupes traités. On a observé une augmentation du gain de poids chez les femelles recevant la dose de 25 mg/kg/jour après un mois. La consommation d'aliments était plus grande chez les mâles recevant les deux doses les plus élevées et chez les femelles à la dose de 25 mg/kg/jour. La consommation d'eau était normale. Douze animaux sont morts ou ont été sacrifiés, mais 8 cas n'étaient pas liés au traitement. L'examen du poids des organes a montré une augmentation du poids de l'hypophyse chez les femelles, du rein et de la glande thyroïde chez les mâles et du foie et de la rate chez les animaux des deux sexes.

L'administration par voie orale d'alfuzosine chez des chiens pendant 53 semaines a été marquée par une assez grande variété de symptômes cliniques dont la photophobie, les tremblements, la ptose palpébrale, la sécheresse nasale et le ramollissement des selles. Cependant, les analyses de laboratoire et les tests physiologiques n'ont révélé aucun effet lié au traitement. Les examens macroscopiques et microscopiques ont montré une atteinte du cycle reproducteur chez la femelle.

Études de cancérogénicité

Des études de cancérogénicité ont été effectuées chez la souris et le rat. Elles ont montré que l'alfuzosine n'avait pas d'effet carcinogène. Au cours d'une étude de cancérogénicité de 98 semaines menée chez la souris, on a administré de l'alfuzosine par voie orale à des groupes de 51 mâles et 51 femelles répartis en 2 sous-groupes; les doses étaient administrées contre un

témoin composé de l'excipient. La mortalité a augmenté chez les mâles à la dose de 100 mg/kg/jour (53 % dans le groupe témoin et 78 % dans le groupe recevant 100 mg/kg/jour). On a noté de légères augmentations du poids relatif du foie chez quelques mâles qui recevaient 100 mg/kg/jour d'alfuzosine. On n'a observé aucune tumeur et aucun autre type de lésion. À des doses atteignant 100 mg/kg/jour, l'alfuzosine ne possède pas de potentiel carcinogène chez la souris.

Au cours d'une étude de cancérogénicité de 104 semaines menée chez le rat, on a administré de l'alfuzosine par voie orale à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg/jour, contre un placebo composé de l'excipient, à des groupes de 50 mâles et 50 femelles répartis en 2 sous-groupes. La mortalité était comparable à toutes les doses. On n'a noté aucun effet oncogène.

Études de mutagénicité

L'alfuzosine n'a montré aucun pouvoir mutagène lors du test d'Ames, du test sur cellules de lymphome de souris, du test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, de l'épreuve de synthèse d'ADN non programmée et du test du micronoyau chez la souris.

Études de reproduction et de tératogénicité

Les études ont été menées sur des rats Sprague-Dawley et des lapins néo-zélandais. L'alfuzosine n'était pas embryotoxique, n'a produit aucun effet tératogène et n'a pas altéré la fertilité, la mise bas ou la lactation à des doses beaucoup plus fortes que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme.

Une étude préliminaire de la fécondité chez le rat Sprague-Dawley a établi que la dose maximale à utiliser dans la principale étude de fécondité devait être inférieure à 200 mg/kg/jour. L'étude principale était menée auprès de 26 mâles et femelles qui ont reçu de l'alfuzosine par gavage à des doses de 5, 25 et 125 mg/kg/jour, contre le placebo composé de l'excipient. Les mâles ont été traités à partir du 71^e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation de la femelle. Les femelles ont été traitées du 15^e jour avant l'accouplement au 21^e jour après l'accouplement et la moitié des femelles ont été traitées jusqu'au 25^e jour de post-partum. Le cycle cytologique du vagin a été altéré aux doses de 25 et de 125 mg/kg/jour d'alfuzosine, mais le médicament n'a eu aucun effet sur l'accouplement, l'ovulation et le développement prénatal et postnatal des petits. La dose sans effet indésirable pour la génération F0 était de 5 mg/kg/jour. La viabilité de la progéniture a été diminuée à la dose de 125 mg/kg/jour, mais le comportement reproducteur de la génération F1 n'a pas été modifié après le traitement des parents. Par conséquent, la dose sans effet indésirable pour les générations F1 et F2 était de 25 mg/kg/jour.

Au cours d'une étude périnatale et postnatale chez le rat, on a administré de l'alfuzosine du 15^e jour après l'accouplement au 21^e jour de post-partum à des doses de 5, 25 et 125 mg/kg/jour, contre un placebo composé de l'excipient, à des groupes de 20 femelles. À ces doses, l'alfuzosine n'a causé aucune anomalie chez les parents et les petits. La dose sans effet indésirable pour la génération F0 était de 5 mg/kg/jour et de 125 mg/kg/jour pour la génération F1.

Des études de tératogénicité ont été menées chez le rat et le lapin. L'alfuzosine ne provoque pas d'effets tératogènes.

L'alfuzosine a été administrée par gavage à trois groupes de rates à des doses différentes, contre un placebo composé de l'excipient, du 6^e au 15^e jour de gestation. Dans une étude préliminaire, 15 animaux ont reçu 100 ou 200 mg/kg/jour. Dans l'étude principale, 20 animaux ont reçu 10, 50 ou 250 mg/kg/jour. Ces études ont montré que l'alfuzosine n'avait pas d'effet sur l'organogenèse jusqu'à la dose de 250 mg/kg/jour. La dose sans effet indésirable pour les générations F0 et F1 était de 250 mg/kg/jour.

L'alfuzosine a été administrée par gavage à deux groupes de lapines à des doses différentes, contre un placebo composé de l'excipient, du 6^e au 18^e jour de gestation. Dans une étude préliminaire, 4 animaux ont reçu 50, 100 ou 250 mg/kg/jour. Dans l'étude principale, 14 animaux ont reçu 10, 30 ou 100 mg/kg/jour. Ces études ont montré que l'alfuzosine n'avait pas d'effet sur l'organogenèse jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour. La dose sans effet indésirable était de 10 mg/kg/jour pour la génération F0 et de 30 mg/kg/jour pour la génération F1.

Études de cytotoxicité

L'alfuzosine a été administrée *in vitro* à des hépatocytes de rats Sprague-Dawley mâles et de chiens beagle mâles à des concentrations variant de 1,25 à 100 mcM. Les résultats étaient semblables chez les deux espèces : l'alfuzosine a graduellement provoqué une atteinte métabolique et des lésions aux membranes. Toutefois, la CI₅₀ était supérieure à 100 mcM. Sinon, l'alfuzosine était bien tolérée à ces concentrations par les hépatocytes.

Études d'immunotoxicité

Des études de sensibilisation menées chez des cobayes albinos Dunkin Hartley mâles et femelles ont montré que l'alfuzosine avait un faible pouvoir sensibilisant aux doses administrées par voie orale variant de 6 à 10 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Abbou CC, Hozneck A, McCarthy C, et le groupe d'étude XATTAD. Alfuzosin an uroselective α 1-blocker versus pygeum africanum, a plant extract: a randomized controlled trial in patients with symptomatic benign prostatic hypertrophy (BPH). *Eur Urol* 1996;30(suppl 2):77, résumé 241.
2. Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, Prout GR Jr. A new look at bladder neck obstruction by the Food and Drug Administration regulators: guidelines for investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans Amer Genit Urin Drug* 1977;68:29-32.
3. Birch NC, Hurst G, Doyle PT. Serial residual urine volumes in men with prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1988,62(6):571-5.
4. Buzelin JM, Hebert M, Blondin P, et le groupe PRAZALF. Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. *Br J Urol* 1993;72:922-7.
5. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et le groupe d'étude ALGEBI. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;31:190-8.
6. Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Santoni JP. Clinical uroselectivity: evidence from patients treated with SR alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1997;79:898-906.
7. Costa P, Geffriaud C, Delauche MC, Velut V, Proffit O, Bennanoum K, *et al.* Effect of a single dose of alfuzosin SR on flow rate in elderly patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH). *Compte rendu du 11^e congrès de la European Association of Urology, Berlin, Allemagne. 1994; 23, résumé 45.*
8. Cramer P, Neveux E, Régnier F, Depassio J, Bérard E. Bladder-neck opening test in spinal cord injury patients using a new iv alpha-blocking agent, alfuzosin. *Paraplegia* 1989;27:119-24.
9. Cockett AT, Aso Y, Denis L, *et al.* Recommendations of the International Consensus Committee. *Compte rendu de la consultation internationale sur l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) Paris; 26-27 juin 1991: 279-88.*
10. Fowler FJ Jr, Wennberg JE, Timothy RP, Barry MJ, Mulley AG Jr, Hanley D. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA* 1988;259:3018-22.
11. Grasso M, Montesano A, Buonaguidi A, Castelli M, Lania C, Rigatti P, *et al.* Comparative effects of alfuzosin versus serenoa repens in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol* 1995;48: 97-104.

12. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P, et le groupe BPH-ALF. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991;337:1457-61.
13. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P, et le groupe BPH-ALF. Long term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 12-18 month assessment. *Br J Urol* 1993;72:615-20.
14. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Stalla-Bourdillon A, Attali P, et le groupe BPH-ALF. Long term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 24-30 month survey. *Br J Urol* 1994;74:579-84.
15. Lukacs B, Leplège A, McCarthy, C, Comet D. Symptom evaluation, quality of life and sexuality. Appendix A. Construction and validation of a BPH specific health related quality of life scale (with special attention to sexuality), for medical outcome research studies. Dans : Cockett A.T.K. *et al.* Éditeurs. 2^e consultation internationale sur l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), Paris. 1993:139-43.
16. Lukacs B, Leplège A, Thibault P, Jardin A. Prospective study in men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioners: 1-year results. *Urology* 1996;48:731-40.
17. Lukacs B, Blondin P, MacCarthy C, Du Boys B, Grippon P, Lassale C. Safety profile of 3 months' therapy with alfuzosin in 13,389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1996;29:29-35.
18. Lefevre-Borg F, O'Connor SE, Schoemaker H, Hicks PE, Lechaire J, Gautier E, *et al.* Alfuzosin, a selective α 1-adrenoceptor antagonist in the lower urinary tract. *Br J Pharmacol* 1993;109(4):1282-9.
19. Lainée P, Cassiat G, Guilbert F, *et al.* Orthostatic responses to α 1-adrenoceptor antagonists in conscious dogs: comparison of prazosin and alfuzosin. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 9: A406, 1995.
20. Martorana G, Gilberti C, Di Silverio F, Von-Heland M, Rigatti P, Colombo R, *et al.* Short-term evaluation of alfuzosin or placebo treatments of BPH patients by means of symptoms, free flow uroflowmetry and pressure/flow (P/F) study. *Urologica* 1995;5:180-3.
21. Martin D, Jammes D, Angel I. Effects of alfuzosin on urethral and blood pressures in conscious male rats. *Life Sciences* 1995;57:PL387-91.
22. Martin DJ, Lluet P, Pouyet T, Rauch-Desanti C, Angel I. Relationship between the effects of alfuzosin on rat urethral and blood pressures and its tissue concentrations. *Life Sci* 1998;63:169-76.
23. Pimoule C, Schoemaker H, Jardin A, Langer SZ. Identification and characterization of high affinity [³H]prazosin binding to the α -adrenoceptor in the human prostatic adenoma. *Fundam. Clin Pharmacol* 1989;3:A446.

24. Perrigot M, Delauche-Cavallier MC, Amarenco G, Geffriaud C, Stalla-Bourdillon A, Costa P et le groupe d'étude DORALI. Effect of intravenous alfuzosin on urethral pressure in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1996;15:119-31.
25. Rouquier L, Claustre Y, Benavides J. α 1-adrenoceptor antagonists differentially control serotonin release in the hippocampus and striatum: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1994;261:59-64.
26. Scott MG, Deering AH, McMahon MT, Harron DWG, Shanks RG. Haemodynamic and pharmacokinetic evaluation of alfuzosin in man. A dose-ranging study and comparison with prazosin. *Eur Clin Pharmacol* 1989;37:53-8.
27. Stephenson TP, Jensen RD, et le groupe PRANALF. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of alfuzosin and prazosin, for the treatment of benign prostatic hypertrophy (BPH). Compte rendu du 11^e congrès de la European Association of Urology, Berlin, Allemagne. 1994; 25, résumé 48.
28. Teillac P, Delauche-Cavallier MC, Attali P, et le groupe DUALF. Urinary flow rates in patients with benign prostatic hypertrophy following treatment with alfuzosin. *Br J Urol* 1992;70:58-64.
29. Italian Alfuzosin Cooperative Group. Multicenter observational trial on symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: clinical evaluation of impact on patients' quality of life. *Eur Urol* 1995;25:128-34.
30. Debruyne FMJ, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
31. De Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:691-721.
32. Roehrborn C et le groupe d'étude Alfus. Efficacy and Safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58(6):953-9.
33. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P et le groupe d'étude ALFORTI. Efficacy and Safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:306-13.
34. van Kerrebroeck Ph EV. The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an α -blocker. *Eur Urol* 2001;39(suppl 6):19-26.
35. Eckert R, Utz J, Alloussi S, Trautwein W, Ziegler M. Prostate selectivity of alpha 1 adrenoceptor blockers. Abstracts of the 94th Annual Meeting of the American Urological Association. *J Urol* 1999;161(4 suppl):233.

36. Eckert RE, Schreier U, Alloussi S, Ziegler M. Zelluläre Grundlage der dynamischen, infravesikalen Obstruktion im Rahmen der benignen Prostatahyperplasie: Rolle von Alpharezeptorenblockern und zyklischen Nukleotiden. *Akt Urol* 1998;29:252-60.
37. Kumar VL, Dewan S. Alpha adrenergic blockers in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *Int Urol Nephrol* 2000;32:67-71.
38. McKeage K, Plosker GL. Alfuzosin: a review of the therapeutic use of the prolonged release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*. 2002; 62(4): 633-53.
39. Multicenter observational trial on symptomatic treatment of benign prostatic treatment of benign prostatic hyperplasia with Alfuzosin: Clinical evaluation of impact on patient's quality of life. The Italian Alfuzosin Cooperative Group. *Eur Urol* 1995; 27: 128-134.
40. Monographie de produit de Xatral® (comprimé à libération prolongée de chlorhydrate d'alfuzosine, 10 mg). Sanofi-Aventis Canada Inc. Date de la révision : 02 janvier 2019, No de contrôle de la révision: 221120.

**RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS
SUR LES MÉDICAMENTS**

Pr **APO-ALFUZOSIN**

**Chlorhydrate d'alfuzosine en comprimé à
libération prolongée, 10 mg**

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 d'Apo-ALFUZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Apo-ALFUZOSIN. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit APO-ALFUZOSIN parce que vous avez une maladie appelée hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou rétention urinaire aiguë (RUA) associée à l'HBP. Cette affection survient chez l'homme.

Effets de ce médicament :

APO-ALFUZOSIN relâche les muscles situés dans la prostate, le col et la base de la vessie. Ceci a pour effet d'améliorer le débit urinaire et d'atténuer les symptômes d'HBP.

Lorsque vous prenez APO-ALFUZOSIN pendant un cathétérisme pour traiter une rétention urinaire aiguë, le médicament peut vous aider à uriner après le retrait de la sonde. Les cathéters urinaires sont des tubes souples placés dans la vessie pour éliminer l'urine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous avez déjà eu une réaction allergique au chlorhydrate d'alfuzosine ou à tout autre ingrédient contenu dans APO-ALFUZOSIN (voir la section intitulée « **Ingrédients non médicinaux importants :** »)

Si vous présentez une atteinte modérée à grave de la fonction hépatique.

Si vous prenez d'autres alpha1-bloquants pour traiter l'hypertension ou des troubles liés à la prostate.

Si vous prenez du kétoconazole, du ritonavir (Kaletra[®], Norvir[®]) ou de l'itraconazole (Sporanox[®]).

Ingrédient médicinal :

Alfuzosine

Ingrédients non médicinaux importants :

Hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, phosphate de calcium dihydrate, phthalate d'acétate de polyvinyle et stéarate de magnésium.

Formes posologiques :

Comprimé à libération prolongée. Chaque comprimé contient 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

APO-ALFUZOSIN n'est pas indiqué comme traitement pour abaisser la tension artérielle.

APO-ALFUZOSIN n'est pas indiqué ni recommandé chez la femme et l'enfant.

Le cancer de la prostate et l'HBP ont de nombreux symptômes semblables. Avant de commencer un traitement à APO-ALFUZOSIN, votre médecin vous examinera afin d'écartier la présence d'un cancer de la prostate.

Vous (en particulier si vous prenez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle) pourriez ressentir une baisse de la tension artérielle et vous sentir étourdi au début du traitement, surtout lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout, ou si vous êtes une personne âgée. Dans ces cas, allongez-vous jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparus.

Avant de prendre ce médicament, avisez votre médecin ou pharmacien si :

- vous êtes atteint de troubles hépatiques ou rénaux;
- vous êtes atteint de troubles cardiaques;
- vous avez déjà eu une réaction à l'un des ingrédients du médicament;
- vous avez déjà ressenti une baisse de la tension artérielle ou vous avez présenté des signes de basse pression [perte de connaissance, étourdissements] après avoir pris un autre médicament;
- vous ou un membre de votre famille avez un trouble appelé allongement congénital de l'intervalle QT;
- vous avez déjà subi un allongement de l'intervalle QT après l'administration d'un médicament;
- vous avez des antécédents familiaux de mort subite avant l'âge de 50 ans;
- vous avez manifesté des troubles électrolytiques.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale aux yeux, il faut aviser votre chirurgien ophtalmologiste

que vous prenez actuellement APO-ALFUZOSIN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

APO-ALFUZOSIN est métabolisé par des enzymes spécifiques dans le foie. On ignore si l'utilisation conjointe d'un médicament, d'un produit à base de plantes médicinales métabolisées par les mêmes enzymes ou de jus de pamplemousse peut influencer sur l'efficacité de ces substances ou causer des effets indésirables.

Avant de prendre un médicament sur ordonnance, un produit en vente libre ou à base de plantes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments qui interagissent avec APO-ALFUZOSIN comprennent :

- les alpha1-bloquants pour traiter l'hypertension ou des troubles liés à la prostate;
- les agents anti-infectieux comme le kétoconazole, l'itraconazole (Sporanox[®]) et le ritonavir (Kaletra[®], Norvir[®]);
- les médicaments pour traiter l'hypertension;
- les médicaments pour traiter les troubles cardiaques (nitrates);
- le sildénafil (Viagra[®], Revatio[®]).

Sporanox[®] est fabriqué par Janssen-Ortho Inc. Kaletra[®] et Norvir[®] sont fabriqués par Laboratoires Abbott Limitée.

Viagra^{MC} et Revatio^{MC} sont fabriqués par Pfizer Canada Inc.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez les directives de votre médecin à la lettre sur la façon de prendre APO-ALFUZOSIN.

La posologie recommandée est d'un comprimé (10 mg) par jour, immédiatement après le même repas chaque jour ou dès le premier jour de cathétérisme. Le comprimé doit être avalé entier.

NE PAS MÂCHER, CROQUER, ÉCRASER NI RÉDUIRE EN POUDRE LE COMPRIMÉ, CAR CELA POURRAIT FAIRE AUGMENTER LA CONCENTRATION SANGUINE D'APO-ALFUZOSIN.

Si vous arrêtez de prendre votre traitement pendant quelques jours ou plus longtemps, consultez votre médecin avant de le reprendre.

Surdose :

Si vous avez pris trop de comprimés d'Apo-ALFUZOSIN, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez votre flacon de comprimés au médecin. Suivez ces directives même si vous ne présentez pas de signes de malaises ou d'empoisonnement. Une surdose d'alfuzosine peut provoquer une baisse de votre tension artérielle.

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments d'ordonnance, APO-ALFUZOSIN peut causer des effets indésirables. La plupart sont bénins. Les effets indésirables causés par APO-ALFUZOSIN peuvent comprendre les étourdissements et les maux de tête. Dans certains cas, les effets indésirables peuvent s'atténuer ou même disparaître pendant le traitement à APO-ALFUZOSIN.

Vous pouvez éprouver des étourdissements ou vous évanouir en raison d'une baisse de la tension artérielle consécutive à la prise d'Apo-ALFUZOSIN. Toutefois, ces effets sont habituellement passagers, se manifestent au début du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. Dans ces cas, allongez-vous jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu. Même si ces symptômes sont peu probables, évitez de conduire, de faire fonctionner des machines ou d'effectuer des tâches pouvant être dangereuses dans les 12 heures suivant la prise de la première dose.

On a signalé des cas de troubles hépatiques chez les patients prenant du chlorhydrate d'alfuzosine. Vous devez aviser votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : nausées, fatigue, jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux), urines foncées, selles de couleur claire, démanagements sur tout le corps ou douleurs abdominales. De rares cas de priapisme (érection douloureuse durant plus de 6 heures) ont été signalés avec l'emploi de APO-ALFUZOSIN. Si vous avez une érection douloureuse pendant plus de 4 heures, vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder. S'il n'est pas traité immédiatement, le priapisme pourrait causer des lésions des tissus du pénis et une dysfonction érectile.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Des cas de fibrillation auriculaire (battements de coeur irréguliers) ont été signalés avec APO-ALFUZOSIN.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Maux de tête	✓		
	Étourdissements	✓		
	Vomissements	✓		
Peu fréquent	Évanouissements		✓	
	Maladie du foie		✓	
	Priapisme/ érection durant plus de 4 heures			✓
	Battements de coeur irréguliers			✓
	Basse tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
	Accident vasculaire cérébral (AVC) : vision floue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du visage ou du corps			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'Apo-ALFUZOSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Les comprimés d'Apo-ALFUZOSIN doivent être conservés à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Gardez APO-ALFUZOSIN hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés 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**Pour en savoir davantage au sujet de APO-ALFUZOSIN :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 12 avril 2019