

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-DOXAZOSIN

(mésylate de doxazosine)

Comprimés de doxazosine à 1 mg, 2 mg et 4 mg

Norme Teva

Antihypertenseur

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 15 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 206318

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-DOXAZOSIN
(mésylate de doxazosine)
Comprimés de doxazosine à 1 mg, 2 mg et 4 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Pharmacodynamique

Hypertension

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

Les tensions artérielles systolique et diastolique sont abaissées aussi bien en décubitus qu'en position debout. Lors d'essais cliniques, les réponses obtenues pour la tension artérielle ont été mesurées à la fin de l'intervalle posologique (24 heures), la diminution habituellement constatée en décubitus étant de 6 à 11 mm Hg pour la tension systolique, et de 5 à 9 mm Hg pour la tension diastolique. En orthostatisme, la réponse au traitement a eu tendance à dépasser ces chiffres de 3 à 5 mm Hg. Les effets maximaux sur la tension artérielle (1 à 6 heures) étaient supérieurs de 50 à 75 % environ (c.-à-d. que les valeurs minimales représentaient de 55 à 70 % de l'effet maximal), les différences les plus marquées entre valeurs maximales et valeurs minimales étant observées pour la tension systolique. On n'a pas relevé de différence apparente, sur le plan de la tension artérielle, entre les sujets de race blanche et les sujets de race noire, ni entre les patients ≥ 65 ans et les patients < 65 ans.

Lors d'études cliniques contrôlées, des patients en majorité normocholestérolémiques recevant du mésylate de doxazosine ont accusé une réduction faible, mais statistiquement significative, de

leur taux sérique de cholestérol total (2,7 %) et de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) (4,3 %), ainsi qu'une augmentation du rapport des lipoprotéines de haute densité (HDL)/cholestérol total (4,3 %) comparativement au groupe placebo. On n'a constaté aucune variation significative en ce qui concerne les taux de HDL et des triglycérides par rapport au groupe placebo.

Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

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

Toutefois, il n'y a pas de corrélation directe entre la gravité des symptômes de l'HBP, le degré d'obstruction urétrale et le volume de la prostate. La composante dynamique de l'HBP est associée à une augmentation du tonus musculaire lisse de la prostate et du col de la vessie. Le tonus dans cette zone est réglé par les récepteurs α_1 -adrénergiques présents en grandes quantités dans le stroma prostatique, la capsule prostatique et le col de la vessie. Le blocage des récepteurs α_1 diminue la résistance urétrale et peut soulager les symptômes d'obstruction et d'HBP. Au cours d'études contrôlées à court terme, le placebo a aussi produit un effet important et parfois même remarquable chez 30 à 70 % des patients souffrant d'HBP symptomatique. Les symptômes peuvent diminuer ou disparaître sans traitement chez environ 20 % des patients. La doxazosine s'oppose aux contractions produites, *in vitro*, par la phényléphrine dans la prostate de l'homme. La doxazosine a une grande affinité pour les récepteurs adrénérgiques du sous-type α_{1A} que l'on croit être le type fonctionnel prédominant dans la prostate.

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

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

Des améliorations significatives ont été habituellement notées moins de 2 semaines après le début du traitement avec le mésylate de doxazosine, et une proportion beaucoup plus grande de patients (de 32 % à 42 %) a présenté des améliorations du débit urinaire maximal de ≥ 3 mL/sec (placebo : de 13 % à 17 %). De plus, le débit moyen s'est aussi amélioré avec le traitement (de 1,3 à 2,1 mL/s avec le mésylate de doxazosine par rapport à 0,2 à 0,3 mL/s avec le placebo). Le mésylate de doxazosine a aussi nettement soulagé les symptômes d'obstruction et d'irritation associés à l'HBP.

À l'aide de techniques urodynamiques effractives utilisées dans un essai clinique contrôlé chez 43 patients atteints d'HBP, le mésylate de doxazosine à 2 mg a amélioré le débit urinaire maximal de 3,4 mL/s et réduit la résistance urétrale de 7,5 à 13,5 cmH₂O contre 0,6 mL/s et 3,3 cmH₂O pour le placebo.

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

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

Pharmacocinétique

Après l'administration orale de doses thérapeutiques de mésylate de doxazosine, le pic de concentration sanguine est atteint en 2 heures environ. La biodisponibilité est d'environ 65 %. L'effet des aliments sur la biodisponibilité est nul ou négligeable.

Environ 98 % du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques. L'élimination plasmatique de la doxazosine est biphasique, et sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 22 heures. Cadrant avec la demi-vie d'élimination terminale, la doxazosine accuse une accumulation plasmatique une fois l'équilibre atteint.

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxazosine à l'état stationnaire observés lors d'une étude menée chez des patients âgés hypertendus étaient similaires à ceux observés à l'occasion d'une étude antérieure portant sur des sujets jeunes et des sujets âgés en bonne santé ayant reçu une dose orale unique de mésylate de doxazosine.

Dans une étude croisée menée chez 24 patients normotendus, les paramètres de pharmacocinétique et d'innocuité de la doxazosine étaient semblables, que la dose ait été prise le matin ou le soir. Par conséquent, on peut administrer le mésylate de doxazosine en une dose unique, le matin ou le soir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le mésylate de doxazosine est principalement métabolisé, essentiellement par O-déméthylation du cycle quinazoline ou par hydroxylation de la fraction benzodioxane. La doxazosine est largement métabolisée par le foie. Selon les études *in vitro*, sa principale voie d'élimination passe par la CYP3A4, bien que les voies métaboliques de la CYP2D6 et de la CYP2C9 interviennent aussi, mais dans une moindre mesure (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). L'excrétion se fait principalement dans les fèces; la dose est excrétée à raison

de 9 % dans l'urine sous forme de doxazosine (< 0,5 %) ou de métabolites. Moins de 5 % du produit sont excrétés sous forme inchangée, principalement dans les fèces.

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

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques des comprimés Teva-Doxazosine et Cardura-1^{MC} mesurés lors d'une étude de bioéquivalence (vitesse et ampleur de l'absorption) à dose unique, menée à l'insu chez des patients à jeun répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir tour à tour chacun des produits.

Mésylate de doxazosine 1 × 1 mg D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	121,028 126,456 (29)	114,469 119,684 (29)	106	99-113
ASC _I (ng•h/mL)	128,313 133,615 (28)	122,019 127,002 (28)	105	99-111
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	121,337 125,678 (26)	115,987 120,254 (26)	105	99-111
C _{max} (ng/mL)	6,861 7,031 (23)	6,696 6,926 (26)	102	97-108
t [§] (h)	2,2 (39)	2,6 (49)	--	
t _{1/2} [§] (h)	16,8 (22)	16,3 (21)	--	

* Comprimés Teva-Doxazosin à 1 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

[†] Cardura-1^{MC} est fabriqué par Astra Pharma Inc., Mississauga (Ontario) Canada.

[§] Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

TEVA-DOXAZOSINE (mésylate de doxazosine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. La doxazosine est employée dans le cadre d'un programme thérapeutique global en association avec un diurétique thiazidique et(ou) d'autres agents antihypertensifs, selon les posologies nécessaires pour obtenir la réponse souhaitée chez le patient.

TEVA-DOXAZOSIN peut être essayé en monothérapie chez les patients chez qui les autres médicaments provoquent des réactions indésirables ou ne sont pas appropriés.

Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

TEVA-DOXAZOSIN est aussi indiqué pour le traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Possédant un début d'action rapide, la doxazosine procure une amélioration du débit maximal et des symptômes 1 à 2 semaines après le début du traitement. Ces effets se sont maintenus pendant toute l'étude (≤ 4 ans). TEVA-DOXAZOSIN peut être utilisé chez les patients atteints d'HBP hypertendus comme normotendus. Bien que la réduction de la tension artérielle chez les patients normotendus et atteints d'HBP soit minime sur le plan clinique, chez les patients atteints d'hypertension et d'HBP, la doxazosine constitue un traitement monothérapeutique efficace pour chacune de ces deux affections (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les schémas posologiques).

Plusieurs états cliniques peuvent s'accompagner de symptômes semblables à ceux de l'HBP (p. ex., rétrécissement de l'urètre, rétrécissement du col de la vessie, calculs urinaires, dysfonction vésicale neurogène secondaire au diabète, au parkinsonisme, etc.). Il faut écarter ces possibilités avant de commencer le traitement par la doxazosine.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-DOXAZOSIN est contre-indiqué :

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

MISES EN GARDE

Syncope et effet de première dose

La première dose de TEVA-DOXAZOSINE (mésylate de doxazosine) ou les quelques-unes qui suivent peuvent provoquer une hypotension marquée, notamment une hypotension orthostatique ou une syncope. Un effet similaire peut se produire en cas de reprise du traitement après une interruption de plusieurs doses. Les effets orthostatiques sont plus susceptibles d'apparaître au cours des 2 à 6 heures qui suivent la prise du médicament.

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

On peut réduire le risque de syncope ou d'hypotension excessive en limitant la dose initiale de mésylate de doxazosine à 1 mg, en augmentant lentement la posologie et en introduisant avec prudence tout autre médicament antihypertensif dans le traitement du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients doivent être avertis des risques de syncope et de la possibilité de symptômes orthostatiques, et ils doivent éviter de conduire un véhicule automobile ou d'accomplir des travaux dangereux dans les 24 heures qui suivent la première dose de TEVA-DOXAZOSIN, après une augmentation de la dose et à la reprise du traitement après une interruption. Il faut leur conseiller d'éviter les situations où la syncope pourrait entraîner des dommages corporels.

En cas de syncope, le patient doit être placé en décubitus dorsal. Si cette mesure s'avère insuffisante, on aura recours à l'expansion volumique ou à un traitement vasopresseur. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement par TEVA-DOXAZOSIN.

Hypotension orthostatique

Alors que la syncope est l'effet orthostatique le plus grave que puisse entraîner TEVA-DOXAZOSIN, d'autres symptômes de l'abaissement de la tension artérielle tels qu'étourdissements, sensations ébrieuses ou vertiges peuvent apparaître. Ces symptômes se sont produits couramment lors d'essais cliniques sur l'hypertension, apparaissant chez ≤ 23 % de tous les patients traités et provoquant l'abandon du traitement dans environ 2 % des cas. Lors d'essais de dosage contrôlés par placebo, on a noté une augmentation de la fréquence des effets orthostatiques chez les patients recevant ≥ 8 mg (10 %) par rapport aux sujets prenant de 1 à 4 mg (5 %) ou un placebo (3 %).

Dans les essais contrôlés par placebo, la fréquence d'hypotension orthostatique chez des patients atteints d'HBP et traités par le mésylate de doxazosine était ≤ 1 %. Avec des doses d'entretien ≤ 8 mg/jour chez des patients normotendus atteints d'HBP, la diminution moyenne de la tension artérielle en position assise ou debout était minimale : 5/2 mm Hg avec le mésylate de doxazosine et 1/1 mm Hg avec le placebo.

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

L'administration concomitante de doxazosine et d'un inhibiteur de la PDE-5 tel que le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil doit être faite avec prudence, car cette combinaison peut entraîner une hypotension symptomatique.

Il importe de conseiller aux patients de s'allonger dès l'apparition de symptômes de chute de pression artérielle, et de se lever lentement après être restés en position allongée. Si les étourdissements, les sensations ébrieuses ou les palpitations deviennent gênants, il faut les signaler au médecin traitant, qui décidera ensuite s'il y a lieu d'ajuster la posologie. Il faut également attirer l'attention des patients sur le fait que le mésylate de doxazosine peut causer un endormissement ou de la somnolence, et inviter ceux qui doivent conduire un véhicule automobile ou utiliser de la machinerie lourde à faire preuve de prudence.

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

Priapisme

De rares cas de priapisme (probablement moins de un sur plusieurs milliers de patients) ont été associés aux inhibiteurs des récepteurs α_1 , comme la doxazosine. Comme le priapisme peut entraîner l'impuissance permanente s'il n'est pas traité immédiatement, on doit informer les patients de la gravité de cet état.

Perturbations hématologiques

L'analyse des données hématologiques de patients ayant reçu du mésylate de doxazosine lors d'essais cliniques contrôlés par placebo a montré que, par rapport aux patients sous placebo, le nombre moyen de globules blancs ($n = 474$) et le nombre moyen de neutrophiles ($n = 419$) avaient diminué de 2,4 % et de 1,0 %, respectivement. Une recherche faite à partir d'une base de données regroupant 2 400 patients a mis en évidence 4 cas où la probabilité d'une neutropénie liée au médicament ne pouvait pas être exclue. Deux d'entre eux présentaient une diminution isolée des valeurs pertinentes le dernier jour du traitement. Chez les deux autres, la numération des neutrophiles est demeurée stable et non évolutive, se situant aux environs de $1\ 000/\text{mm}^3$ sur des périodes de 20 et de 40 semaines. Aucun patient n'a présenté de symptômes consécutifs à la diminution du nombre de globules blancs ou de neutrophiles.

Chez les patients atteints d'HBP traités par la doxazosine, la fréquence d'anomalies cliniquement significatives quant à la numération leucocytaire était de 0,4 %.

De rares cas de perturbations hématopoïétiques tels que leucopénie et thrombopénie ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Effets hépatiques

De rares cas d'anomalies des épreuves de la fonction hépatique, de cholestase, d'ictère et d'hépatite ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Œdème périphérique

Une rétention liquidienne entraînant un gain pondéral peut survenir au cours d'un traitement par TEVA-DOXAZOSIN. Dans les essais contrôlés par placebo, les patients traités par le mésylate de doxazosine en monothérapie ont accusé un gain pondéral moyen de 0,6 kg, contre une perte moyenne de 0,1 kg pour les patients sous placebo. La fréquence globale de gain pondéral signalé comme effet secondaire dans les essais cliniques contrôlés s'est élevée à 0,8 %.

PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Efficacité et innocuité du traitement prolongé

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

Cancer de la prostate

Étant donné que le cancer de la prostate et l'HBP ont plusieurs symptômes en commun et que ces deux maladies coexistent souvent, avant d'entreprendre un traitement par TEVA-DOXAZOSIN chez un patient chez que l'on soupçonne être atteint d'HBP, on doit éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

À moins d'avoir éliminé la possibilité d'un cancer de la prostate, on ne doit pas administrer TEVA-DOXAZOSIN à des patients dont l'APS est > 10 ng/mL.

Ophtalmologie

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (variante du syndrome de pupille étroite) ont été observés pendant des chirurgies de la cataracte chez certains patients prenant des α_1 -bloquants ou ayant déjà été traités par ce type de médicament. Étant donné que le syndrome

de l'iris hypotonique peropératoire peut entraîner une augmentation des complications opératoires pendant la chirurgie, le chirurgien ophtalmologue doit être avisé de l'emploi actuel ou antérieur d' α_1 -bloquants avant l'intervention.

Insuffisance hépatique

Comme pour tout médicament entièrement métabolisé par le foie, il faut faire preuve de prudence dans l'administration de la doxazosine à des patients atteints d'insuffisance hépatique confirmée ou prenant des médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique.

Insuffisance rénale

L'administration de TEVA-DOXAZOSIN à des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une surveillance attentive. Bien que les études cliniques montrent que l'élimination du mésylate de doxazosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale, l'administration prolongée peut entraîner une accumulation du médicament. Moins de 10 % de la dose de doxazosine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée ou de métabolites.

Affections concomitantes

On ne doit pas prescrire de doxazosine à des patients qui présentent une HBP symptomatique et qui présentent les caractéristiques suivantes :

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

On ne doit pas non plus prescrire la doxazosine à des patients ayant subi l'un ou l'autre des effets suivants au cours des 6 derniers mois :

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

Grossesse

Aucune étude sur la doxazosine n'a été menée chez les femmes enceintes. TEVA-DOXAZOSIN n'est pas recommandé durant la grossesse, sauf si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

TEVA-DOXAZOSIN traverse la barrière placentaire.

Données chez l'animal : Aucun effet tératogène n'a été observé lors d'études effectuées chez des lapines et des rates gravides auxquelles on avait administré des doses quotidiennes orales ≤ 40 et ≤ 20 mg/kg respectivement. L'utilisation d'un schéma posologique de 82 mg/kg/jour chez la lapine a été associée à une diminution de la survie des fœtus, à une augmentation de l'embryomortalité et à une augmentation des poids du fœtus et du placenta.

Des études périnatales et postnatales effectuées chez le rat ont révélé un retard de développement postnatal chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des doses de 40 ou 50 mg/kg/jour de doxazosine, avec ralentissement du gain pondéral et léger retard du développement morphologique et de l'apparition des réflexes.

Allaitement

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

Des études périnatales et postnatales effectuées sur des rats ont révélé un retard de développement postnatal chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des doses de 40 ou de 50 mg/kg/jour de doxazosine, avec ralentissement du gain pondéral et léger retard du développement morphologique et de l'apparition des réflexes.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-DOXAZOSINE n'ayant pas été établies chez les enfants, l'utilisation de cet agent n'est pas recommandée chez ces patients.

Personnes âgées

Compte tenu du risque d'hypotension orthostatique, TEVA-DOXAZOSIN doit être administré avec prudence aux personnes âgées. On a constaté que la fréquence d'hypotension et de vertiges orthostatiques avait tendance à augmenter avec l'âge chez les hypertendus âgés traités par ce médicament.

Toxicité cardiaque chez l'animal

Une fréquence accrue de nécrose ou de fibrose myocardiques a été observée chez des rats Sprague-Dawley après 6 mois d'administration dans le régime alimentaire à des concentrations

calculées pour apporter 80 mg/kg/jour de doxazosine et après 12 mois d'administration dans le régime alimentaire à des concentrations calculées pour apporter 40 mg/kg/jour de doxazosine.

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

On n'a pas noté de telles lésions après 12 mois d'administration orale à des chiens et à des rats Wistar de doses maximales respectives de 20 et de 100 mg/kg/jour. Et il n'existe aucune preuve que ce type de lésions se produit chez l'être humain.

Interactions médicamenteuses

La doxazosine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 %). Les mesures effectuées *in vitro* indiquent que la doxazosine n'a aucun effet sur la liaison de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ou de l'indométhacine aux protéines du plasma humain.

Du mésylate de doxazosine a été administré à des patients recevant aussi des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants ou des AINS. Aucune interaction imprévue n'a été signalée. Un effet hypotensif additif a été observé lorsque le mésylate de doxazosine a été administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques ou des bêtabloquants. On possède peu de données sur l'administration concomitante de mésylate de doxazosine et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'inhibiteurs calciques.

Digoxine

Les concentrations sériques de digoxine ne sont pas affectées par l'administration de doxazosine.

Cimétidine

Dans une étude ouverte, randomisée, avec permutation de 22 sujets de sexe masculin, la coadministration unique de 1 mg de doxazosine avec 400 mg de cimétidine 2 f.p.j. a entraîné une augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine ($p = 0,006$) et une légère augmentation, non significative sur le plan statique, de la C_{max} et de la demi-vie moyennes de la doxazosine. On n'a pas étudié l'effet d'une administration subséquente de cimétidine.

Inhibiteurs de la PDE-5

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

Inhibiteurs de la CYP3A4

Les études *in vitro* indiquent que la doxazosine est un substrat de la CYP3A4. La prudence est donc de mise si la doxazosine est administrée en concomitance avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le

nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine ou le voriconazole (voir MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension

De la doxazosine a été administrée lors d'essais cliniques à environ 4 000 patients dont 1 679 ont participé à des essais cliniques contrôlés. L'effet indésirable (EI) le plus grave survenu dans les essais cliniques contrôlés a été la syncope, qui s'est produite chez 0,7 % des patients et qui a entraîné l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas.

Les EI les plus fréquents observés lors des essais cliniques contrôlés sont les suivants : céphalées (16,5 %), fatigue/malaise (14,8 %), étourdissements (14,6 %), étourdissements orthostatiques (8,7 %) et œdème (6,6 %). L'arrêt du traitement par le mésylate de doxazosine en raison d'EI a été nécessaire chez 7 % des patients.

Le tableau suivant présente les EI de fréquence ≥ 1 % observés dans le cadre des essais cliniques contrôlés chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère ou modérée.

Tableau I – Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % lors des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée

Appareil ou système/effet indésirable	Doxazosine (n = 1 679) %
Tous les effets indésirables	49,0 %
Troubles du système nerveux	
Céphalées	16,5 %
Étourdissements	14,6 %
Étourdissements orthostatiques	8,7 %
Somnolence	4,9 %
Paresthésie	1,7 %
Hypoesthésie	1,6 %
Troubles généraux et réaction au point d'administration	
Fatigue	14,8 %
Œdème	6,6 %
Asthénie	2,7 %
Douleur (tout le corps)	1,3 %
Troubles gastro-intestinaux	
Nausée	3,9 %
Sécheresse buccale	3,4 %
Diarrhée	2,9 %
Dyspepsie	2,1 %
Douleur abdominale	1,6 %
Flatulence	1,4 %
Constipation	1,3 %

Appareil ou système/effet indésirable	Doxazosine (n = 1 679) %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	3,9 %
Rhinite	3,0 %
Troubles sanguins et lymphatiques	
Baisse du taux de plaquettes	3,9 %
Baisse du taux de globules blancs	2,4 %
Baisse de l'hématocrite	1,6 %
Baisse du taux d'hémoglobine	1,4 %
Baisse du taux de polynucléaires neutrophiles	1,0 %
Troubles cardiaques	
Palpitations	3,6 %
Douleur thoracique	2,7 %
Tachycardie	1,6 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Dysfonction sexuelle	3,5 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Vertige	3,0 %
Troubles oculaires	
Anomalies de la vision/l'accommodation	2,4 %
Conjonctivite/douleur oculaire	1,2 %
Troubles psychiatriques	
Anxiété/nervosité	2,3 %
Insomnie	2,2 %
Dépression/apathie	1,6 %
Affections de la peau et des tissus cutanés	
Éruptions cutanées	1,7 %
Augmentation de la sudation	1,4 %
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	
Crampes musculaires	1,7 %
Myalgie	1,3 %
Troubles rénaux et urinaires	
Pollakiurie	1,2 %
Polyurie	1,0 %

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Les EI suivants ont été observés chez des patients hypertendus à raison d'une fréquence < 1 % dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (n = 1 679) :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : angine de poitrine, arythmie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles oculaires : troubles de la sécrétion lacrymale, photophobie

Troubles gastro-intestinaux : incontinence fécale, vomissements

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

Infections et infestations : infection

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

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

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

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

Troubles rénaux et urinaires : troubles urinaires, incontinence urinaire

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

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

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

Troubles sensoriels : altération du goût

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

Hyperplasie bénigne de la prostate

Du mésylate de doxazosine a été administré une fois par jour à 665 patients hypertendus ou normotendus atteints d'HBP au cours d'essais cliniques contrôlés. L'EI le plus grave survenu pendant ces essais a été la syncope (0,5 %).

Les EI qui se sont produits le plus souvent dans les essais contrôlés étaient : étourdissements (15,6 %), céphalées (9,8 %) et fatigue (8 %).

Le pourcentage d'arrêt du traitement par le mésylate de doxazosine en raison d'EI a été de 9 %.

Le tableau suivant présente les EI, de fréquence ≥ 1 % survenus dans le cadre des essais cliniques contrôlés chez des patients normotendus ou hypertendus présentant une HBP.

Tableau II – Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % lors des essais cliniques contrôlés menés chez des patients normotendus et hypertendus atteints d'HBP

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Tous les effets indésirables	45,0 %	66,0 %
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	15,6 %	20,7 %
Céphalées	9,8 %	12,2 %
Somnolence	3,0 %	4,9 %
Hypertonie	< 1 %	1,1 %
Paresthésie	< 1 %	1,1 %
Tremblements	–	1,1 %
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	8,0 %	11,6 %
Œdème	2,7 %	4,9 %
Douleurs	2,0 %	5,1 %
Asthénie	< 1 %	1,1 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2,6 %	< 1 %
Troubles respiratoires	1,1 %	2,5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	2,3 %	3,8 %
Douleur abdominale	2,3 %	1,8 %
Dyspepsie	1,8 %	2,4 %

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	
	Court terme* (n = 665)	Long terme** (n = 450)
Nausées	1,5 %	3,1 %
Sécheresse buccale	1,4 %	< 1 %
Constipation	< 1 %	1,3 %
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	1,8 %	2,9 %
Crampes dans les jambes	< 1 %	1,6 %
Arthralgie	< 1 %	1,3 %
Troubles vasculaires		
Hypotension	1,7 %	2,5 %
Troubles oculaires		
Vue anormale	1,4 %	2,2 %
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,2 %	1,8 %
Douleur thoracique	1,2 %	3,8 %
Arythmie	–	1,1 %
Infarctus du myocarde	< 1 %	1,3 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,2 %	1,3 %
Anxiété	1,1 %	< 1 %
Dépression	< 1 %	3,1 %
Diminution de la libido	< 1 %	2,7 %
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	1,2 %	1,1 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Impuissance	1,1 %	4,9 %
Trouble de la prostate	< 1 %	1,8 %
Insuffisance éjaculatoire	< 1 %	1,1 %
Affections de la peau et des tissus cutanés		
Augmentation de la sudation	1,1 %	< 1 %
Dermatite	–	1,3 %
Éruptions cutanées	< 1 %	1,3 %
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	< 1 %	1,6 %
Hématurie	< 1 %	1,8 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphène	< 1 %	1,3 %

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

** Prolongation ouverte de trois essais cliniques contrôlés par placebo; traitement de 50 mois ou moins.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Essais cliniques contrôlés de courte durée :

Les autres EI suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients normotendus ou hypertendus présentant une HBP dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à court terme (n = 665) :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphadénopathie

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

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

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

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

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

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

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

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

Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée : carcinome

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

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

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

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

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

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

Troubles sensoriels : altération du goût

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

Essais cliniques contrôlés de longue durée :

Les autres EI suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients normotendus ou hypertendus atteints d'HBP dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à long terme (n = 450) :

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

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

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

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

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

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase

Infections et infestations : infection fongique, herpès, zona

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les données des études ouvertes, à long terme (≤ 50 mois) sur l'HBP (n = 450) indiquent des taux plus élevés d'étourdissements chez les hypertendus jeunes (27 %) et les normotendus (22 %), d'impuissance chez les hypertendus jeunes (8 %) et d'arrêts du traitement en raison d'EI (16, 7 %), comparativement aux données d'études à court terme, contrôlées par placebo (n = 665) sur l'HBP.

Essais non contrôlés et pharmacovigilance

Les autres EI suivants ont également été observés chez des patients atteints d'hypertension essentielle ainsi que chez des patients normotendus ou hypertendus atteints d'HBP : cholestase, troubles de l'éjaculation, y compris l'éjaculation rétrograde, gynécomastie, hépatite, syndrome de l'iris hypotonique peropérateur (voir PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie), ictère, parosmie, priapisme et calculs rénaux.

Anomalies des épreuves de laboratoire

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Au cas où l'administration de TEVA-DOXAZOSIN entraînerait une hypotension, les mesures de soutien cardiovasculaire sont de première importance. On peut rétablir la tension artérielle et normaliser la fréquence cardiaque en gardant le patient en décubitus dorsal. Si cette mesure est insuffisante, l'état de choc doit tout d'abord être traité avec des produits de remplissage vasculaire. Le cas échéant, on aura recours à des vasopresseurs. La fonction rénale doit être surveillée et soutenue au besoin. Étant donné que le mésylate de doxazosine est fortement lié aux protéines, il se peut que la dialyse ne présente aucun avantage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

L'absorption de TEVA-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) n'est pas affectée par les aliments.

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

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

Hypertension : de 1 à 16 mg, une fois par jour

La posologie initiale de TEVA-DOXAZOSIN chez les patients hypertendus, qui est de 1 mg une fois par jour, ne doit pas être dépassée. Cette posologie de départ vise à faire en sorte que les effets hypotenseurs orthostatiques soient le plus faibles possible. La réduction maximale de la tension artérielle se produit habituellement de 2 à 6 heures après la prise du médicament.

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

Toute posologie > 4 mg augmente la probabilité d'effets orthostatiques excessifs, y compris syncope, étourdissements/vertiges et hypotension orthostatiques. Avec une posologie de 16 mg,

une fois par jour, la fréquence des effets posturaux peut atteindre 12 % contre 3 % avec le placebo.

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

La dose initiale de TEVA-DOXAZOSIN pour le traitement de l'HBP est de 1 mg, une fois par jour (voir MISES EN GARDE, Syncope et effet de « première dose »). Selon les mesures urodynamiques et les symptômes d'HBP du patient, on peut porter la dose à 2 mg, puis à 4 mg et enfin à 8 mg une fois par jour, la posologie maximale recommandée. L'intervalle préconisé pour l'ajustement de la posologie est de 1 à 2 semaines. On doit mesurer régulièrement la tension artérielle pendant ce temps.

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

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

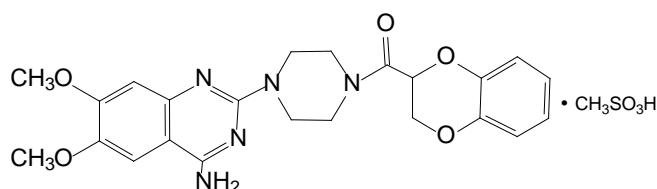
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Mésylate de doxazosine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3H$

Poids moléculaire : 547,6

Description : Le mésylate de doxazosine est un solide cristallin d'une couleur allant du blanc au blanc cassé, d'aspect uniforme. Il est entièrement soluble dans le diméthylsulphoxyde, soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'eau (0,8 % p/v à 25 °C) et très faiblement soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène. Le pKa de la doxazosine non salifiée est de 6,93 à 25 °C, et le point de fusion du mésylate de doxazosine est de 273,7 °C.

Composition

Les comprimés TEVA-DOXAZOSIN contiennent une quantité de mésylate de doxazosine équivalant à 1 mg, 2 mg ou 4 mg de doxazosine.

Les excipients suivants entrent dans la composition des comprimés TEVA-DOXAZOSIN : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS POUR L'ENTREPOSAGE

Les comprimés TEVA-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité blancs et doivent être conservés à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Les comprimés TEVA-DOXAZOSIN (mésylate de doxazosine) sont offerts dans les teneurs suivantes :

- 1 mg : comprimés blancs, ronds, sécables, portant l'inscription **N/N** du côté rainuré et **C01** de l'autre.
- 2 mg : comprimés blancs, en forme de capsule, sécables, portant deux **N** gravés et une rainure verticale d'un côté et le chiffre **2** du côté non rainuré.
- 4 mg : comprimés blancs, en forme de diamant, sécables, portant deux **N** gravés et une rainure verticale d'un côté et le chiffre **4** du côté non rainuré.

Flacons de polyéthylène haute densité blancs de 100, 500 ou 1 000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale – *In vivo*

Chez des chats anesthésiés, la doxazosine a causé un antagonisme de l'action de l'adrénaline; elle a eu une action antagoniste plus marquée sur les réponses vasopressives à la phényléphrine ($DE_{50} = 0,06$ mg/kg, i.v.) qu'à la noradrénaline ($DE_{50} < 10$ mg/kg, i.v.), ce qui indique qu'elle agit sélectivement sur les récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques plutôt que sur les récepteurs α_2 -adrénergiques. Cette sélectivité a été confirmée par l'absence d'effet de la doxazosine sur les réponses vasopressives à médiation α_2 -adrénergiques induites par l' α -méthylnoradrénaline. L'absence d'effet de la doxazosine sur les récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques a été confirmée chez des chiens anesthésiés.

Pharmacologie animale – *In vitro*

La doxazosine a eu un effet sélectif sur les récepteurs α_1 -adrénergiques postsynaptiques de l'artère isolée de l'oreille de lapin, ainsi que sur ceux d'anneaux d'artère pulmonaire du même animal. Une préparation d'artère pulmonaire superfusée de lapin a été utilisée pour montrer que la doxazosine est hautement sélective (activité présynaptique : $CE_{20} = 2 \times 10^{-5}$ M; activité postsynaptique : $CE_{20} = 2,4 \times 10^{-8}$ M) pour les récepteurs alpha postsynaptiques de ce tissu par opposition aux récepteurs alpha présynaptiques.

Actions diverses

À fortes doses, la doxazosine prolonge la durée de sommeil provoqué par l'alcool et la pentobarbitone chez la souris, et peut posséder en tant que telle une légère activité sédatrice sur le SNC; en outre, elle stimule la sécrétion basale d'acide gastrique et la motilité gastro-intestinale chez le rat et exerce une activité antidiurétique chez des rats et des chiens normotendus.

Pharmacologie humaine

Hypertension

Une comparaison de l'action hypotensive du mésylate de doxazosine chez des patients ≥ 65 ans ($n = 204$) et chez ceux âgés < 65 ans ($n = 1\ 344$) a révélé des baisses similaires de la tension artérielle. Les diminutions de la tension systolique/diastolique en position debout étaient de -15/-12 mm Hg chez les patients ≥ 65 ans, et de -13/-11 mm Hg chez les patients < 65 ans.

Des études pharmacocinétiques menées chez des patients ayant reçu des doses de doxazosine de 2 à 16 mg une fois par jour montrent qu'à l'état d'équilibre, la cinétique de la doxazosine est linéaire, et que les concentrations sanguines sont proportionnelles à la dose administrée. Dans deux études, à la suite de l'administration de 2 mg par voie orale une fois par jour, les rapports d'accumulation moyens (ASC à l'état d'équilibre vs ASC après l'administration de la première dose) ont été de 1,2 et de 1,7.

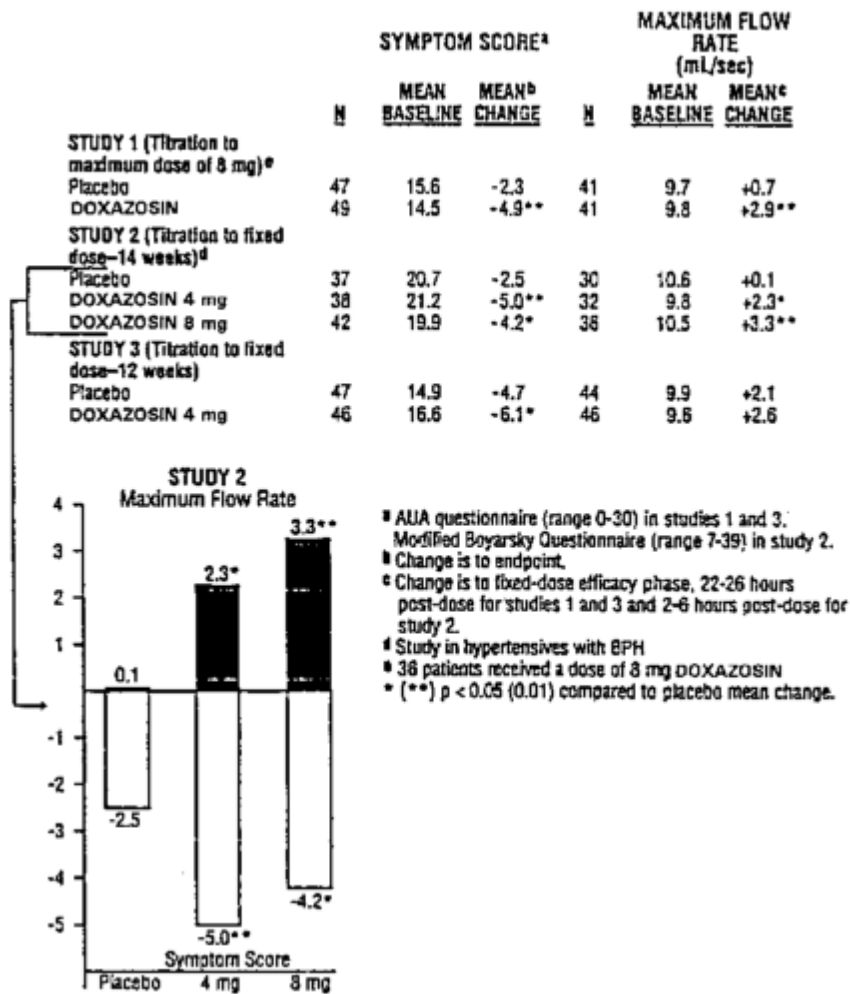
Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

Dans trois études contrôlées par placebo d'une durée de 14 à 16 semaines, les symptômes d'obstruction (hésitation, intermittence, égouttement, jet urinaire faible, vidange incomplète de la

vessie) et d'irritation (nycturie, pollakiurie diurne, miction impérieuse, sensation de brûlure) associés à l'HBP ont été évalués à chaque visite au moyen de questionnaires remplis par les patients. Le désagrément attribuable aux symptômes prostatiques a été mesuré à l'aide d'un questionnaire adapté de Boyarsky. La gravité ou la fréquence des symptômes a aussi été évaluée à l'aide d'un questionnaire modifié de Boyarsky ou d'un questionnaire de l'AUA (*American Urological Association*). Les mesures urodynamiques ont été effectuées quand les concentrations plasmatiques de doxazosine étaient maximales (de 2 à 6 heures après l'administration de la dose) ou minimales (24 heures après l'administration de la dose).

Le tableau III présente les résultats des trois études contrôlées par placebo (n = 609) qui ont révélé une efficacité significative de la doxazosine à des doses de 4 mg et de 8 mg. Dans ces trois études, le mésylate de doxazosine a significativement soulagé les symptômes d'obstruction et d'irritation par rapport au placebo. Au cours des études 1 et 2, une amélioration statistiquement significative de 2,3 à 3,3 mL/s du débit urinaire maximal a été observée avec le mésylate de doxazosine par rapport à 0,1 à 0,7 mL/s avec le placebo.

Tableau III — Résumé des données sur l'efficacité dans les essais contrôlés par placebo.



	Score des symptômes ^a		Débit maximal (mL/s)	
	Moyenne Valeur initiale	Variation moyenne ^b	Moyenne Valeur initiale	Variation moyenne ^c
ÉTUDE 1 (augm. à dose maximale de 8 mg) ^e Placebo DOXAZOSINE				
ÉTUDE 2 (augm. à dose fixe – 14 semaines) ^d Placebo DOXAZOSINE à 4 mg DOXAZOSINE à 8 mg				
ÉTUDE 1 (augm. à dose fixe – 12 semaines) Placebo DOXAZOSINE à 4 mg				

ÉTUDE 2

Débit maximal

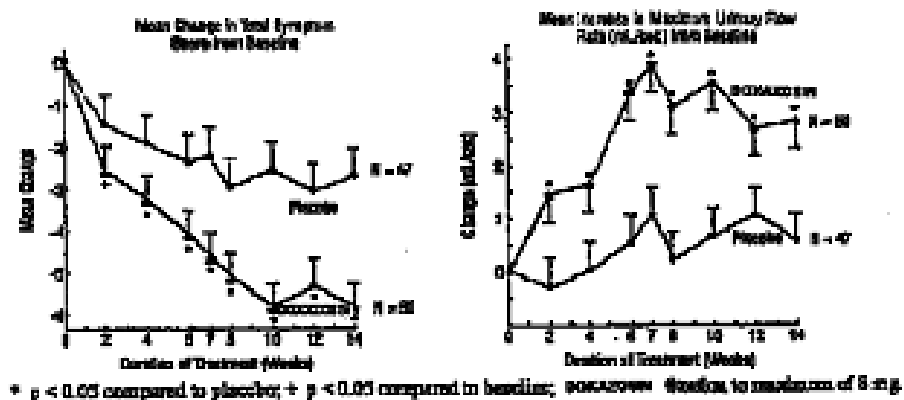
Placebo Score des symptômes

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

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

La figure 1 illustre le début et la durée de soulagement des symptômes, ainsi que l'augmentation du débit urinaire observé dans l'étude 1.

Figure 1 :

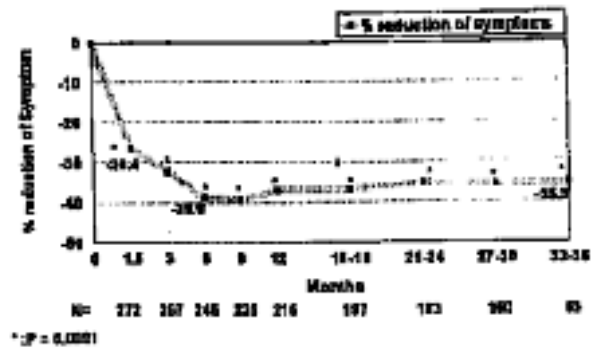


<p>Durée du traitement (semaines) Variation moyenne pour l'ensemble des symptômes vs valeurs initiales</p> <p><i>Y axis</i> Variation (mL/sec)</p> <p><i>X Axis</i> Durée du traitement (semaines)</p>	<p>Durée du traitement (semaines) Hausse moyenne du débit maximal (mL/s) vs valeurs initiales</p> <p><i>Y axis</i> Variation (mL/sec)</p> <p><i>X Axis</i> Durée du traitement (semaines)</p>
<p>*p < 0,05 vs placebo; +p < 0,05 vs valeurs initiales; avec la doxazosine, augmentation jusqu'au maximum de 8 mg</p>	

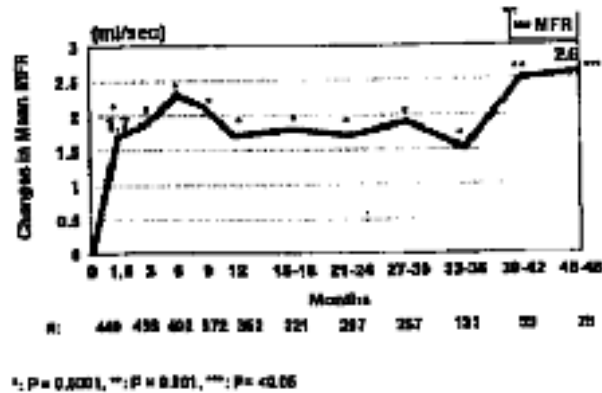
Chez les patients atteints d'HBP (n = 450) traités ≤ 4 ans durant dans le cadre d'études ouvertes, le traitement par le mésylate de doxazosine a entraîné une amélioration significative du débit urinaire et des symptômes d'HBP par rapport aux valeurs initiales. Le mésylate de doxazosine est demeuré efficace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

Figure 2 :

Mean change in total symptom score from baseline, in normotensive patients.



Mean increase in maximum flow rate (mL/sec) from baseline.



Variation moyenne pour l'ensemble des symptômes vs valeurs initiales chez des patients normotendus

Atténuation des symptômes

Y axis

Atténuation des symptômes

X axis

Mois

* $p = 0,0001$

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

Y axis

Variation du débit maximal moyen

X axis

Mois

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

Bien que le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques diminue la tension artérielle chez les sujets hypertendus présentant une résistance vasculaire périphérique accrue, l'administration de mésylate de doxazosine à des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas produit de chute cliniquement significative de la tension artérielle (Tableau IV). La proportion de patients normotendus dont la tension systolique en position assise était < 90 mm Hg et(ou) dont la tension diastolique était < 60 mm Hg, à n'importe quel moment du traitement par la doxazosine à raison de 1 à 8 mg une fois par jour, était de 6,7 %, par rapport à 5 % pour le placebo, une différence non significative.

Tableau IV — Variations moyennes de la tension artérielle par rapport aux valeurs initiales mesurées par rapport à la valeur moyenne obtenue pendant la phase finale de l'efficacité chez les sujets normotendus (tension diastolique < 90 mm Hg) dans toutes les études à double insu contrôlées par placebo menées aux États-Unis.

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

ESPECE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (Intervalle de confiance) (mg/base/kg)
Souris	M	orale	> 1 000
	F	orale	> 1 000
Rats	M	orale	> 1 200
	F	orale	> 1 200

Après l'administration orale du médicament, on a observé les signes suivants chez les animaux : dilatation de la vulve (femelles), ptosis et prostration; ces signes, qui ont duré ≤ 2 jours, dépendaient de la posologie. Trois animaux sont morts entre les 2^e et 5^e jours.

Toxicologie

Toxicité chronique et subaiguë

ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR GROUPE POSOLOGIQUE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale (gavage)	0 5 10 20	10 ou 20 M + 10 ou 20 F	14 semaines, puis 4 semaines de sevrage médicamenteux	Ptosis lié à la dose, apathie, vasodilatation sous-cutanée, dilatation vaginale et descente des testicules, réductions des taux plasmatiques de potassium et de glucose chez les mâles à la fin de l'étude; effets disparus après l'arrêt du traitement. Aucune anomalie liée au médicament n'a été constatée lors de l'examen nécropsique ou histopathologique.
rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 20 60 150 300 600	20 M 20 F	1 mois	<u>Toutes les doses</u> : réduction des mouvements spontanés liée à la dose, dépression, ptosis, prostration, descente des testicules, dilatation vaginale. <u>150, 300 et 600 mg/kg/jour</u> : inhibition de la croissance liée à la dose. <u>600 mg/kg/jour</u> : diminution de la consommation alimentaire et incontinence urinaire; augmentation du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, des érythrocytes et des polynucléaires neutrophiles; diminution des taux de lymphocytes. Mortalité en un mois : 16 mâles sur 20 et 13 femelles sur 20. Hausse du taux d'ASAT et d'ALAT à 600, à 300 et à 150 mg/kg/jour (mâles). Les hausses des taux d'ASAT et d'ALAT dépendaient généralement de la gravité des lésions hépatiques. Augmentation du taux de bilirubine totale à 300, à 600 et à 150 mg/kg/jour (mâles). Examen histologique : changements liés au médicament à 150 mg/kg ou plus; dégénérescence des cellules hépatiques et nécrose liée à la dose (mâles); nécrose ou fibrose myocardiques à 300 et à 600 mg/kg et altérations des organes semblables à celles observées dans les cas d'atrophie dus à la malnutrition.
chien	orale	0 1 4 16	3 M + 3 F	13 sem.	<u>Toutes les doses</u> : réduction de la tension artérielle. Aucune anomalie liée au médicament n'a été constatée lors de l'examen nécropsique ou histopathologique.
rat	orale (alimentation)	0 5 20 80	20 M + 20 F	6 mois	Ptosis, vasodilatation, sédation, dilatation vaginale et descente des testicules; à 80 mg/kg réduction de la croissance et de la consommation alimentaire chez les femelles. Changements liés au médicament : diminution des taux plasmatiques de glucose et de potassium; augmentation (à 5 mg/kg) ou diminution (à 80 mg/kg) des protéines totales, après 3 et 6 mois. Aussi, hémococoncentration à 5 et à 20 mg/kg et hémodilution à 80 mg/kg. À 80 mg/kg, augmentation de la fréquence de la nécrose myocardique chez les mâles (16/20 rats traités vs 7/20 rats témoins).
rat	orale	0 5 20 50 100	30 M + 30 F	12 mois (sacrifice intérimaire après 3 mois et 3 mois après le traitement)	<u>20, 50 et 100 mg/kg</u> : insuffisance du gain pondéral chez les mâles. À 20 et à 50 mg/kg, diminution du volume urinaire. Examen postmortem : augmentation du poids du cœur chez les mâles à 100 mg/kg et du poids de la rate chez les mâles à 50 et à 100 mg/kg, et dans tous les groupes de femelles. Dégénérescence et nécrose hépatocellulaires à 50 et à 100 mg/kg après 3 mois, et à 100 mg/kg après 12 mois.
rat (âgé de 12 mois au début de l'étude)	orale	0 10 20 40	24 M	12 mois	<u>40 mg/kg</u> : réaction indésirable sur le poids corporel et, dans la deuxième partie de l'étude, augmentation de la mortalité. Aussi, augmentation des cas de fibrose myocardique (22/23 rats recevant 40 mg/kg vs 15/24 rats témoins). À 20 mg/kg et à 40 mg/kg atrophie testiculaire. Dose non cardiotoxique : 20 mg/kg.

chien	orale	0 1 5 20	4 M + 4 F	12 mois	Ptosis lié à la dose, sédation, asthénie, vasodilatation, dacryorrhée, salivation et relaxation de la membrane nictitante. Dilatation de la vulve chez la plupart des femelles traitées. À 20 mg/kg, diminution du poids corporel, diminution de la tension artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque. À la fin de l'étude, à 5 et à 20 mg/kg, constriction persistante de la pupille chez la plupart des chiens; régression de l'effet quelques jours après l'arrêt du traitement. Saillie bilatérale de la membrane nictitante chez tous les chiens traités. À 20 mg/kg, œdème papillaire après 6 mois (2/8) et 12 mois (5/8). Augmentation du taux plasmatique de cholestérol à la fin de l'étude. Aucune preuve de l'effet du médicament sur le poids des organes et les résultats macroscopiques ou microscopiques.
Étude spéciale (étude ophtalmologique)					
chien	orale	entre 25 et 50 mg/kg (selon la tolérance)	2 M + 2 F	28 jours	Réactions prévues observées : constriction de la pupille et relaxation de la membrane nictitante; aucun changement de la papille optique. Réflexes oculaires normaux. Régression des effets 2 à 3 semaines après la fin du traitement.

Mutagénicité				
ÉTUDE	SYSTÈME UTILISÉ	DOSE	VOIE	OBSERVATION PRINCIPALE
Test d'Ames (modifié) : analyse quantitative sur boîte et analyse avec activation métabolique par microsomes hépatiques	<i>Salmonella typhimurium</i> : souches TA 1535, TA 1538, TA 98 et TA 100	De 2,0 à 0,002 mg/boîte pour TA 98 et TA 100 1,0 à 0,01 mg/boîte pour TA 1535 et TA 1538	<i>In vitro</i>	Aucune preuve de fréquence de mutation.
Ellenberger et Mohn : Test de mutation directe (locus galactose)	<i>Escherichia coli</i> 341/113	De 10 à 0,1 mg/mL de milieu de culture	<i>In vitro</i>	Aucune preuve de mutagénicité.
Slater <i>et al.</i> : Épreuves à l'aide de souche d' <i>E. coli</i> ne disposant pas des mécanismes de réparation de l'ADN	Pol A (<i>E. coli</i> p3478) Pol A+ (<i>E. coli</i> W3110)	De 5 et 10 mg/disque	<i>In vitro</i>	Aucune preuve d'activité nuisible sur l'ADN. Cependant, résultat incomplet du fait de l'absence de toute activité cytotoxique sur la souche Pol A+ ou Pol A.
Analyse quantitative de l'urine de souris sur plaque	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA1535, TA98, TA100 TA1537 et TA1538	De 1,0 à 0,05 mg/kg	<i>In vitro</i> i.p.	Aucune activité mutagène.
<i>In vivo</i> Cytogénétique	Moelle osseuse de souris	1 mg/kg (dose unique) 0,5 mg/kg/jour (5 jours)	<i>In vivo</i> i.p. s.c.	Aucune indication de bris de chromosomes ou de mutagénicité.
<i>In vitro</i> Cytogénétique	Lymphocytes humains	10 mcg/mL de milieu de culture	<i>In vitro</i>	Absence de signes d'altérations chromosomiques induites par le médicament.

D'après les études sur le pouvoir mutagène, le médicament et ses métabolites n'ont eu aucun effet négatif ni au niveau chromosomique, ni au niveau subchromosomique.

Carcinogénèse

L'administration alimentaire chronique (≤ 24 mois) de mésylate de doxazosine aux concentrations maximales tolérées (dose maximale : 40 mg/kg/jour) n'a révélé aucune preuve de carcinogénicité chez le rat.

Une étude similaire effectuée chez la souris (≤ 18 mois d'administration alimentaire; doses ≤ 40 mg/kg/jour) n'a pas, elle non plus, fait apparaître de signe de carcinogénicité. La validité des résultats de l'étude menée chez la souris a toutefois été compromise par le fait que l'on avait omis d'utiliser la dose maximale tolérée de doxazosine. Une étude subséquente de 24 mois avec administration dans le régime alimentaire de doxazosine aux doses maximales tolérées (dose la plus élevée : 120 mg/kg/jour) n'a montré aucun effet carcinogène chez la souris. Les plus fortes doses employées dans les études chez le rat et la souris ont entraîné une ASC (mesure de l'exposition générale) respectivement 8 et 4 fois supérieure à celle observée chez l'humain avec une dose de 16 mg/jour.

Reproduction et tératologie					
ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR GROUPE	DURÉE	OBSERVATIONS
Fécondité générale					
rat (Charles River CD)	orale	0 5 10 20	10 ou 20 M +40 F	Mâles – 60-70 jours avant l'accouplement. Femelles – 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la gestation.	<u>Fécondité chez le mâle</u> : à 10 mg et à 20 mg/kg, réduction de la fréquence des accouplements (~ 17 %) et du pourcentage aboutissant à une gestation (~ 23 %). Aucun signe de tératogénicité, aucun effet sur la parturition, la croissance ou le développement du fœtus, ni sur le développement postnatal de la fonction reproductrice des petits.
Étude sur la fécondité des mâles (réversibilité)					
rat (Charles River CD)	orale	0 20	25 M	Mâles (groupe de 25) traités pendant 13, 27 ou 62 jours. Chaque mâle pouvait s'accoupler avec une femelle non traitée, au moins deux fois, pendant un maximum de 7 jours et nuits. Femelles sacrifiées le 14 ^e jour après l'accouplement.	Aucun effet sur la fréquence des accouplements. Durée du traitement (mâles) : réduction du pourcentage des accouplements aboutissant à une gestation (c.-à-d. inférieur, 70 %-78 % des femelles sont devenues gravides par rapport à 92 %-100 % des femelles témoins). Effet réversible 2 semaines après l'interruption du traitement.
Tératologie					
lapin (New Zealand White)	orale	0 10 20 40	19 F	Jours 7 à 18 de la gestation	Aucun effet n'a été observé.
Études périnatale et postnatale					
rats (Charles River CD)	orale	0 2,5 10 40	20 F	Jour 15 de la gestation jusqu'à l'accouchement et pendant l'allaitement.	<u>Mères</u> : ptosis, vasodilatation et dilatation vaginale. À 10 et à 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant la gestation. À 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant l'allaitement. Accroissement de la consommation alimentaire pendant la gestation. <u>Petits</u> : à 40 mg/kg/jour, réduction du poids corporel pendant l'allaitement. Retard du développement, p. ex., réflexes, incisives, ouverture du conduit auditif et des paupières. Test en champ libre : diminution de la défécation dans le groupe recevant la dose élevée.

Une réduction de la fécondité des mâles a été observée au cours d'études menées chez le rat, plus exactement chez les animaux ayant reçu des doses orales de 20 mg/kg/jour (environ 4 fois l'ASC observée chez l'humain avec une dose de 12 mg/jour). Cet effet,

réversible en moins de 2 semaines après l'interruption du traitement, n'a pas été observé chez les animaux ayant reçu des doses orales de 5 ou 10 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Alabaster VA, Davey MJ. The alpha-1 adrenoceptor antagonist profile of doxazosin; preclinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):9s-17s.
2. Barry AC, Kirby RS. Doxazosin: Antihypertensive effect in hypertensive vs. normotensive BPH patients with BPH. *AJH* 1993;6(5 Pt. 2):94A (résumé 1101).
3. Bartels ACC, de Vries PMJM, Oe LP, *et al.* Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. *Am Heart J* 1988;116:1772-1777.
4. Castrignano R, D'Angelo M, Pati T, *et al.* A single-blind study of doxazosin in the treatment of mild to moderate essential hypertensive patients with concomitant non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1988;116:1778-1784.
5. Cox DA, Leader JP, Milson JA, Singleton W. The antihypertensive effect of doxazosin: a clinical overview. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):83s-90s.
6. Cubeddu LX, Pool JL, Bloomfield R. Effect of doxazosin monotherapy on blood pressure and plasma lipids in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:158-167.
7. de Leeuw PW, Van Es PN, De Bos R, Birkenhager WH. Acute renal effects of doxazosin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21 (Suppl 1):41s-43s.
8. Elliott HL, Meredith PA, Vincent J, *et al.* Clinical pharmacological studies with doxazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:27S-31S.
9. Englert RG, Mauersberger H. A single-blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponders to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am Heart J* 1988;116:1826-1832.
10. Frick MH, Cox DA, Himanen P, *et al.* Serum lipid changes in a one-year, multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenolol for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:61G-67G.
11. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, *et al.* Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-115.
12. Gillin AG, Fletcher MB, Horvath JS, Hutton BF, Bautovich GJ, Tiller DJ. Comparison of doxazosin and atenolol in mild hypertension, and effects on exercise capacity, hemodynamics and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1989;63:950-954.
13. Graham RM. Selective alpha-1 adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 1984;53(3):16A-20A.

14. Hayduk K, Schneider HT. Antihypertensive effects of doxazosin in systemic hypertension and comparison with terazosin. *Am J Cardiol* 1987;59:95G-98G.
15. Holme I, Fauchald P, Rugstad HE, Stokke HP. Preliminary results of the Norwegian doxazosin postmarketing surveillance study: a twelve-week experience. *Am Heart J* 1991;121(Number 1, Part 2):2260-2267.
16. Horder M-H, Barlage U. Double-blind comparative study of doxazosin and captopril. *Muench Med Wschr* 1988; 130:819-822.
17. Kaplan SA, Meade D'Alisera P, Quiñones S, Solda KA. Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46(4):512-517.
18. Kaye B, Cussans NJ, Faulkner JK, Stopher DA, Reid JL. The metabolism and kinetics of doxazosin in man, mouse, rat and dog. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(Suppl 1):19s-25s.
19. Kirby RS, Chapple CR, Christmas TJ. Doxazosin: Minimal blood pressure effects in normotensive BPH patients. *J Urol* 1993; 149(4):434A (Abstract 886).
20. Kirby RS, Chapple CR, Sethia K, *et al.* Morning vs evening dosing with doxazosin in benign prostatic hyperplasia: efficacy and safety. *Prostatic Cancer and Prostatic Diseases* 1998;1:163-171.
21. Langdon CG, Packard RS. Doxazosin in hypertension: Results of a general practice study in 4809 patients. *BJCP* 1994;48(6):293-298
22. Lepor H, Baumann M, Shapiro E. Binding and functional properties of doxazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *The Prostate* 1990;16:29-38.
23. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:45S-54S.
24. Scott PJW, Hosie J, Scott MGB. A double-blind and crossover comparison of once-daily doxazosin and placebo with steady-state pharmacokinetics in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:119-123.
25. Smyth P, Pringle S, Jackson G, *et al.* 24 hour control of blood pressure by once daily doxazosin: a multicentre double-blind comparison with placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:613-618.
26. Torvick D, Madsbu H-P. An open one-year comparison of doxazosin and prazosin for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:68G-72G.
27. Torvick D, Madsbu H-P. Multicenter 12 week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986;(21 Suppl 1):69s.

28. Trost BN, Wiedmann P, Riesen W, *et al.* Comparative effects of doxazosin and hydrochlorothiazide on serum lipids and blood pressure in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:99G-104G.
29. van Zweften P, Timmermans P, van Brummelen P. Role of alpha adrenoceptors in hypertension and antihypertensive drug treatment. *Am J Med* 1984;(77):17.
30. Wessels F. Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild or moderate essential hypertension. *Am Heart J* 1991;121(1, Part 2):299-303.
31. Young RA, Brogden RN. Doxazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs* 1988;35:525-541.
32. Monographie de Cardura-1-2-4^{MC} en comprimés. Pfizer Canada inc., Kirkland (Québec), 4 avril 2017, n° de contrôle : 201486.
33. Étude avec permutation, croisée, sur la biodisponibilité du mésylate de doxazosine en comprimés de 1 mg, menée auprès de volontaires à jeun. Terminée le 1^{er} mars 1999. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rTEVA-DOXAZOSIN
Mésylate de doxazosine
Comprimés de 1 mg, 2 mg et 4 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 de TEVA-DOXAZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs chez qui il a été prescrit pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou de l'hypertension. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-DOXAZOSIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit TEVA-DOXAZOSIN parce que vous êtes atteint d'hyperplasie bénigne de la prostate ou d'hypertension (haute pression).

Qu'est-ce que l'HBP?

L'HBP est une augmentation du volume de la prostate qui survient chez la majorité des hommes de plus de 50 ans. La prostate, une petite glande située sous la vessie, entoure l'urètre, le canal excréteur qui draine l'urine de la vessie. Les symptômes de l'HBP peuvent être causés par un resserrement des muscles de la prostate. Lorsque les muscles à l'intérieur de la prostate se resserrent, ils peuvent comprimer l'urètre et ralentir l'écoulement de l'urine. Les symptômes suivants peuvent alors se manifester :

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

Le mot **hypertension** est un terme médical qui désigne une tension artérielle élevée. Lorsque le sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression contre leurs parois, un peu comme l'eau dans un boyau d'arrosage. La tension artérielle correspond à cette « pression ». Une hausse de la tension artérielle (comme l'augmentation de la pression de l'eau dans le boyau lorsque l'embout est partiellement obstrué) peut causer des lésions au cœur et aux vaisseaux sanguins.

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

Les effets de ce médicament :

TEVA-DOXAZOSIN bloque les récepteurs alpha₁-adrénergiques

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

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

De plus, TEVA-DOXAZOSIN abaisse la tension artérielle en entraînant un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui permet au sang de circuler plus facilement dans l'organisme.

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

Vous ne devez pas prendre TEVA-DOXAZOSIN si vous avez une allergie connue à ce médicament (mésylate de doxazosine) ou à tout autre ingrédient non médicinal qui entre dans sa composition (voir la liste ci-dessous).

Ce médicament est également contre-indiqué chez les patients qui ont une sensibilité connue aux quinazolines (comme la prazosine ou la térazosine).

L'ingrédient médicinal est :

Le mésylate de doxazosine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** d'utiliser TEVA-DOXAZOSIN si :

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

vardénafil, étant donné le risque d'hypotension associé à la prise de ces médicaments;

- vous prenez d'autres médicaments, en vente libre ou non, ou des herbes médicinales, ou encore vous consommez de l'alcool régulièrement;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie ou des reins;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins;
- vous souffrez de dystrophie musculaire ou d'un autre trouble neuromusculaire;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez le faire.

Même après la toute première dose, TEVA-DOXAZOSIN peut causer une chute soudaine de la tension artérielle. Vous pourriez alors vous sentir étourdi, sur le point de vous évanouir ou avoir une sensation de tête légère, surtout en vous levant d'une position couchée ou assise. Ces effets sont plus susceptibles de se produire les premiers jours, mais ils peuvent survenir n'importe quand pendant le traitement. Ils peuvent aussi se produire quand vous recommencez à prendre le médicament après un arrêt du traitement. Si vous ressentez ces effets, vous devez en parler à votre médecin. Il vous dira à quelle fréquence vous devez le voir et faire mesurer votre tension artérielle.

En raison du risque d'hypotension (tension artérielle basse) grave, vous devez généralement faire preuve de prudence si vous prenez un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE-5) comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil en même temps que TEVA-DOXAZOSIN.

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

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

Vos symptômes devraient s'améliorer 1 à 2 semaines après le début du traitement. Pendant le traitement par TEVA-DOXAZOSIN, vous devrez subir des examens régulièrement pour évaluer l'état de votre prostate et mesurer votre tension artérielle. Suivez les conseils de votre médecin en ce qui concerne la fréquence de ces examens.

Sachez que les effets de l'alcool peuvent être plus prononcés ou durer plus longtemps. Vous devez donc faire preuve de prudence si vous consommez de l'alcool. Vous pouvez aussi décider de ne pas en boire pendant le traitement.

Si vous consultez d'autres médecins, informez-les de tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-DOXAZOSIN sont indiqués dans la liste suivante :

- agents pour le traitement de la dysfonction érectile (sildénafil, tadalafil, vardénafil);
- agents pour le traitement de l'hypertension, y compris les diurétiques et les autres classes de médicaments;
- médicaments contre les infections (clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, télichromycine, voriconazole);
- médicaments pour traiter l'infection par le VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir);
- médicaments contre la dépression (néfazodone).

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Traitement de l'hypertension :

Dose habituelle chez l'adulte : Prendre 1 mg une fois par jour pour commencer. La dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg une fois par jour.

Traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate :

Dose habituelle chez l'adulte : Prendre 1 mg une fois par jour pour commencer. La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 mg une fois par jour.

En raison de la possibilité d'étourdissements ou de vertige, la dose doit être augmentée graduellement et avec précaution.

TEVA-DOXAZOSIN a été prescrit pour votre usage personnel; ne le partagez pas avec quiconque.

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

Vous pouvez prendre TEVA-DOXAZOSIN le matin ou le soir (au coucher), avec ou sans aliments; le médicament est efficace

dans un cas comme dans l'autre. Si vous prenez TEVA-DOXAZOSIN au coucher et sentez le besoin d'aller à la salle de bain pendant la nuit, levez-vous lentement et prudemment jusqu'à ce que vous sachiez quel effet le médicament produit sur vous. Il est important de toujours vous lever lentement d'une chaise ou du lit jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-DOXAZOSIN. Vous ne devez ni conduire ni effectuer des tâches dangereuses jusqu'à ce que vous soyez habitué à l'effet du médicament. Si vous commencez à vous sentir étourdi, asseyez-vous ou étendez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

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

Durée du traitement : Vous devez prendre TEVA-DOXAZOSIN tant et aussi longtemps que le médecin le jugera nécessaire.

Surdosage : Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, appelez un centre antipoison immédiatement.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, TEVA-DOXAZOSIN peut causer des effets indésirables chez certains patients.

Les effets indésirables que TEVA-DOXAZOSIN est susceptible d'entraîner sont la somnolence, la fatigue, l'enflure des pieds, l'essoufflement, la prise de poids, les maux de tête et une diminution du nombre de globules blancs.

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

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES

Dans de très rares cas, TEVA-DOXAZOSIN et d'autres médicaments semblables ont entraîné une érection prolongée et douloureuse du pénis que ni les rapports sexuels ni la masturbation ne peuvent soulager. Cet état, s'il n'est pas traité, peut entraîner une incapacité permanente d'avoir une érection. Il faut donc communiquer avec votre médecin ou vous rendre à

l'urgence le plus tôt possible si un tel état se manifeste.

Si l'un des effets secondaires ci-après se manifeste, cessez de prendre TEVA-DOXAZOSIN et communiquez immédiatement avec votre médecin, car ces effets sont potentiellement dangereux.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

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	
Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère		√	
Érection douloureuse/prolongée, durant plusieurs heures			√
Douleur thoracique			√
Battements cardiaques rapides ou irréguliers			√
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DOXAZOSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada
 M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 15 juin 2017