

## MONOGRAPHIE

 **CARDURA-1\***

**CARDURA-2\***

**CARDURA-4\***

(mésylate de doxazosine)

Comprimés à 1 mg, 2 mg et 4 mg

Antihypertenseur

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

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4

Date de rédaction :  
13 décembre 1991  
Date de révision :  
2 novembre 2006

Numéro de contrôle : 107579

\*<sup>MC</sup> Pfizer Products Inc., employée sous licence

## MONOGRAPHIE

### NOM DU MÉDICAMENT

PrCARDURA-1\*

CARDURA-2\*

CARDURA-4\*

(mésylate de doxazosine)

Comprimés à 1 mg, 2 mg et 4 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

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

### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action de CARDURA (mésylate de doxazosine) repose sur le blocage sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques postjonctionnels et postsynaptiques du sous-type  $\alpha_1$ .

#### Pharmacodynamique

##### Hypertension

L'administration de CARDURA entraîne une diminution de la résistance vasculaire générale. Chez les hypertendus, la modification du débit cardiaque est minime. Les réductions maximales de la tension artérielle apparaissent généralement 2 à 6 heures après l'administration et sont associées à une faible accélération de la fréquence cardiaque en station debout. CARDURA 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 station debout. Lors d'essais cliniques, les réponses obtenues pour la tension artérielle ont été mesurées à la fin de l'intervalle posologique (24 heures), la diminution habituellement constatée en décubitus étant de 6 à 11 mm 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 sujets de race blanche et sujets de race noire, ni entre patients âgés de plus et de moins de 65 ans.

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

### Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une cause fréquente d'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. L'élément dynamique de l'HBP est associé à une intensification du tonus musculaire lisse de la prostate et du col de la vessie. Le tonus dans cette zone est réglé par les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques présents en grandes quantités dans le stroma prostatique, la capsule prostatique et le col de la vessie. Le blocage des récepteurs  $\alpha_1$  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 atteints d'HBP symptomatique.

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

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

On croit que l'effet de CARDURA dans l'HBP résulte du blocage sélectif des récepteurs  $\alpha_{1A}$ -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 de CARDURA a été évaluée dans des essais cliniques contrôlés chez plus de 900 patients. Dans deux études, CARDURA administré à raison de 4 à 8 mg une fois par jour a nettement amélioré le débit urinaire maximal de 2,3 à 3,3 mL/s (placebo : 0,1 à 0,7 mL/s).

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

À l'aide de techniques urodynamiques invasives utilisées dans un essai clinique contrôlé chez 43 patients atteints d'HBP, CARDURA 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 cmH<sub>2</sub>O contre 0,6 mL/s et 3,3 cmH<sub>2</sub>O pour le placebo.

Dans un essai contrôlé de 29 semaines chez 100 patients atteints d'HBP, CARDURA 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 de CARDURA sur les paramètres urodynamiques ou la symptomatologie de l'HBP chez les patients traités pendant des périodes allant jusqu'à 4 ans.

Parmi les patients atteints d'HBP et traités avec CARDURA, 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 CARDURA, le pic de concentration sanguine est atteint en deux heures environ. La biodisponibilité est d'environ 65 %. L'effet des aliments sur la biodisponibilité est nul ou négligeable.

Le taux de liaison du médicament circulant aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'élimination plasmatique est biphasique, et la demi-vie d'élimination finale est de 22 heures environ. On constate un effet d'accumulation des concentrations plasmatiques de doxazosine après que l'état d'équilibre a été atteint, ce qui est en corrélation avec la demi-vie d'élimination finale.

Lors d'une étude portant sur des patients âgés hypertendus, les paramètres pharmacocinétiques de la doxazosine à l'état d'équilibre 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 CARDURA.

Dans une étude croisée portant sur 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 CARDURA en une dose unique, le matin ou le soir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CARDURA est largement métabolisé, essentiellement par O-déméthylation du noyau quinazoline ou par hydroxylation de la fraction benzodioxane. L'excrétion se fait principalement dans les fèces; la dose est excrétée à raison de 9 % dans l'urine sous forme de doxazosine (< 0,5 %) ou de ses métabolites. Moins de 5 % du produit est excrété sous forme inchangée, principalement dans les fèces.

Le sort de CARDURA est le même chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les personnes dont la fonction rénale est normale. Nous n'avons que des données limitées sur l'utilisation de CARDURA chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et sur les effets de médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique (p. ex. la cimétidine) (voir PRÉCAUTIONS - Insuffisance hépatique).

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Hypertension**

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

CARDURA peut être essayé en monothérapie chez les patients dont le traitement avec d'autres médicaments a provoqué des réactions indésirables ou n'est pas approprié.

### **Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)**

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

Un certain nombre d'états cliniques peuvent imiter les symptômes 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 avec la doxazosine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

## **MISES EN GARDE**

### **Syncope et effet de «première dose»**

La première dose ou les quelques premières doses de CARDURA (mésylate de doxazosine) peuvent provoquer une hypotension marquée, notamment une hypotension posturale ou une syncope. Un effet similaire peut se produire si le traitement est réinstauré après une période d'interruption de plusieurs doses. Les effets posturaux ont plus de chances d'apparaître durant les 2 à 6 heures qui suivent la prise du médicament.

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

La probabilité d'apparition d'épisodes de syncope ou d'hypotension excessive peut être diminuée en limitant la dose initiale de CARDURA 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 de la possibilité de syncope et de symptômes orthostatiques et doivent éviter de conduire un véhicule automobile ou d'accomplir des travaux dangereux dans les 24 heures qui suivent la première dose de CARDURA, après une augmentation de la dose et à la reprise du traitement après une interruption. Il faut leur conseiller d'éviter les situations où la syncope pourrait entraîner des dommages corporels.

En cas de syncope, le patient doit être placé en position couchée. Si cette mesure s'avère insuffisante, on aura recours à un remplissage veineux ou à une thérapie vasopressive. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la continuation du traitement avec CARDURA.

### **Hypotension orthostatique**

Alors que la syncope est l'effet orthostatique le plus grave que puisse entraîner CARDURA, d'autres symptômes de la baisse de la tension artérielle tels étourdissements, sensations de tête légère ou vertiges peuvent apparaître. Ils se sont produits couramment lors d'essais cliniques sur l'hypertension, apparaissant chez un maximum de 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 multiplication des effets orthostatiques chez les patients prenant 8 mg ou plus (10 %) par rapport aux sujets prenant de 1 à 4 mg (5 %) ou un placebo (3 %).

Dans des essais contrôlés par placebo, la fréquence d'hypotension orthostatique chez des patients atteints d'HBP et traités avec CARDURA était  $\leq 1$  %. Avec des doses d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour chez des patients normotendus atteints d'HBP, les diminutions moyennes de la tension artérielle en position assise ou debout étaient minimales : 5/2 mm Hg avec CARDURA 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 compromise par de tels effets.

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

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

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

### **Priapisme**

Les inhibiteurs des récepteurs  $\alpha_1$  comme la doxazosine ont rarement été associés au priapisme (probablement moins d'une fois par plusieurs milliers de patients). Comme le priapisme peut entraîner l'impuissance permanente s'il n'est pas traité immédiatement, on devrait informer les patients de la gravité de cet état.

### **Anomalies hématologiques**

L'analyse des données hématologiques de patients recevant CARDURA lors d'essais cliniques contrôlés par placebo a montré que le nombre moyen de globules blancs ( $n = 474$ ) et de neutrophiles ( $n = 419$ ) avait diminué de 2,4 % et de 1,0 %, respectivement. Une recherche faite à partir d'une base de données regroupant 2400 patients a mis en évidence 4 cas où la probabilité d'une neutropénie liée au médicament ne pouvait être exclue. Deux d'entre eux présentaient des valeurs réduites le dernier jour du traitement. Chez les deux autres, les numérations de neutrophiles stables et non évolutives se situaient aux environs de  $1000/\text{mm}^3$  sur des périodes de 20 et de 40 semaines. Aucun patient n'a présenté de symptômes consécutifs à la diminution du nombre de globules blancs ou de neutrophiles.

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

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

### **Anomalies hépatiques**

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

### **Œdème périphérique**

Une rétention hydrique entraînant un gain pondéral peut survenir au cours d'un traitement avec CARDURA. Dans des essais contrôlés par placebo, les patients traités avec CARDURA en monothérapie ont accusé un gain pondéral moyen de 0,6 kg, contre une perte moyenne de 0,1 kg pour les patients traités avec un placebo. La fréquence globale du gain pondéral signalé comme effet secondaire dans les essais cliniques contrôlés était de 0,8 %.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

### **Efficacité et innocuité en traitement prolongé**

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

### **Cancer de la prostate**

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

Il ne faut pas administrer CARDURA à des patients dont l'APS est > 10 ng/mL à moins d'avoir éliminé la possibilité d'un cancer de la prostate.

### **Insuffisance hépatique**

Comme pour tout médicament entièrement métabolisé par le foie, il faut administrer la doxazosine avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique confirmée ou prenant des médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique.

### **Insuffisance rénale**

L'administration de CARDURA à des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une surveillance attentive. Les études cliniques montrent que le sort de CARDURA chez les insuffisants rénaux est similaire à ce que l'on observe chez les patients ayant une fonction rénale normale, bien que l'on puisse constater une accumulation du médicament lors d'une administration prolongée. Moins de 10 % de la dose de doxazosine est excrétée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

### **Affections concomitantes**

On ne doit pas prescrire la doxazosine à des patients qui présentent une HBP symptomatique et les affections concomitantes suivantes :

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

### **Grossesse**

Il n'existe pas d'étude portant sur des femmes enceintes. CARDURA n'est pas recommandé aux femmes enceintes, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

CARDURA traverse la barrière placentaire.

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

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

### **Allaitement**

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

### **Enfants**

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

### **Personnes âgées**

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

### **Toxicité cardiaque chez l'animal**

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

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

On n'a pas noté de telles lésions après 12 mois d'administration orale à des chiens et à des rats Wistar de doses maximales respectives de 20 et de 100 mg/kg/jour. Les données indiquant que ce type de lésions se produisent chez l'être humain sont inexistantes.

### **Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la fécondité**

L'administration alimentaire chronique (jusqu'à 24 mois) du mésylate de doxazosine aux concentrations maximales tolérées (dose la plus élevée : 40 mg/kg/jour) n'a révélé aucune preuve de carcinogénicité chez le rat. Une étude similaire effectuée sur la souris (jusqu'à 18 mois

d'administration alimentaire) n'a pas, elle non plus, révélé de signe de carcinogénicité. La validité des résultats de l'étude portant sur 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 du mésylate de doxazosine aux doses maximales tolérées (dose la plus élevée : 120 mg/kg/jour) n'a montré aucun effet carcinogène chez la souris.

Des études de mutagénicité n'ont pas révélé d'effets liés au médicament ou à ses métabolites au niveau des chromosomes ou des sous-unités chromosomiques.

Des études sur le rat ont montré une réduction de la fécondité chez des mâles traités par voie orale avec 20 (mais pas avec 5 ni 10) mg/kg/jour de doxazosine. Cet effet était réversible dans les deux semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

### **Interactions médicamenteuses**

La doxazosine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 %). *In vitro*, les paramètres plasmatiques humains indiquent que le mésylate de doxazosine n'a aucun effet sur la liaison protéinique de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ou de l'indométhacine.

CARDURA a été administré à des patients recevant aussi des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Aucune interaction imprévue n'a été signalée. Un effet hypotensif additif a été observé lorsque CARDURA était administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques et des bêta-bloquants. On possède peu de données sur CARDURA en combinaison avec des inhibiteurs de l'ECA ou des inhibiteurs calciques.

### Digoxine

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

### Cimétidine

Dans une étude ouverte, randomisée, croisée et regroupant 22 sujets mâles, la coadministration unique de 1 mg de doxazosine et de 400 mg de cimétidine *b.i.d.* a donné une augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine ( $p = 0,006$ ) et une légère augmentation, non significative sur le plan statistique, de la  $C_{max}$  moyenne et de la demi-vie moyenne de la doxazosine. On n'a pas étudié l'effet d'une administration subséquente de cimétidine.

### Inhibiteurs de la PDE-5

L'hypotension symptomatique a été signalée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil) et CARDURA (voir MISES EN GARDE).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Hypertension

Lors d'essais cliniques, CARDURA (mésylate de doxazosine) a été administré à environ 4000 patients dont 1679 ont participé à des essais cliniques contrôlés. La manifestation indésirable la plus sérieuse survenue dans des essais cliniques contrôlés a été la syncope, qui s'est produite chez 0,7 % des patients et a entraîné l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes observées lors des essais cliniques contrôlés sont : céphalées (16,5 %), fatigue/malaise (14,8 %), étourdissements (14,6 %), vertiges orthostatiques (8,7 %) et œdème (6,6 %). L'arrêt du traitement avec CARDURA en raison des manifestations indésirables a été nécessaire chez 7 % des patients.

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

MANIFESTATION INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE (n = 1679)
Toutes les manifestations indésirables	49,0 %
Céphalées	16,5 %
Fatigue	14,8 %
Étourdissements	14,6 %
Vertiges orthostatiques	8,7 %
Œdème	6,6 %
Somnolence	4,9 %
Nausées	3,9 %
Dyspnée	3,9 %
Diminution du nombre de plaquettes	3,9 %
Palpitations	3,6 %
Dysfonctionnement sexuel	3,5 %
Sécheresse de la bouche	3,4 %
Vertiges	3,0 %
Rhinite	3,0 %
Diarrhée	2,9 %
Douleurs thoraciques	2,7 %

<b>MANIFESTATION INDÉSIRABLE</b>	<b>FRÉQUENCE (n = 1679)</b>
Asthénie	2,7 %
Anomalies de la vision/de l'accommodation	2,4 %
Diminution du nombre de globules blancs	2,4 %
Anxiété/nervosité	2,3 %
Insomnie	2,2 %
Dyspepsie	2,1 %
Éruptions cutanées	1,7 %
Paresthésie	1,7 %
Crampes musculaires	1,7 %
Tachycardie	1,6 %
Dépression/apathie	1,6 %
Hypoesthésie	1,6 %
Douleurs abdominales	1,6 %
Diminution de l'hématocrite	1,6 %
Hyperhidrose	1,4 %
Flatulence	1,4 %
Diminution de l'hémoglobine	1,4 %
Douleurs (organisme entier)	1,3 %
Myalgie	1,3 %
Constipation	1,3 %
Conjonctivite/douleurs oculaires	1,2 %
Pollakiurie	1,2 %
Polyurie	1,0 %
Diminution du nombre des neutrophiles	1,0 %

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des sujets dans des essais cliniques contrôlés (n = 1679) : hypotension posturale, arythmie, syncope, prurit, arthralgie, agitation, bouffées vasomotrices, tremblements, rêves morbides, acouphène, vomissements, épistaxis, sinusite, bronchospasme/bronchite, incontinence urinaire, troubles urinaires, œdème du visage, gain pondéral, œdème global, angine de poitrine, ischémie périphérique, hypotension, parésie, contractions musculaires, migraine, amnésie, mouvements anormaux, labilité émotionnelle, troubles de la pensée, dépersonnalisation, pâleur, hypertonie,

ataxie, soif, goutte, hypokaliémie, lymphadénopathie, purpura, douleurs mammaires, alopecie, peau sèche, eczéma, altération du goût, photophobie, anomalies de la sécrétion lacrymale, augmentation de l'appétit, anorexie, incontinence fécale, toux, pharyngite, bouffées de chaleur, dorsalgie, infection, fièvre/frissons, faiblesse musculaire.

### **Hyperplasie bénigne de la prostate**

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

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

Le pourcentage d'arrêt du traitement avec CARDURA en raison des manifestations indésirables était de 9 %.

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

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

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

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

\*\* Prolongation ouverte de 3 essais cliniques contrôlés par placebo; traitement de 50 mois ou moins.

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

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées chez moins de 1 % des sujets dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à long terme (n = 450) : convulsions, encéphalopathie, hypokinésie, migraine, fièvre, malaises, frissons, gonflement de l'abdomen, réaction allergique/allergies, gain pondéral, nervosité, amnésie, anxiété, dépersonnalisation, difficultés de concentration, troubles de la pensée, flatulence, méléna, vomissements, hémorragie rectale, anomalies séminales, troubles dentaires, augmentation de l'appétit, diverticulite, œsophagite, ulcère gastrique, ténésme, troubles de la langue, hypoplasie des dents, syncope, anévrisme, insuffisance cardiaque, électrocardiogramme anormal, hypertension, épistaxis, pharyngite, rhinite, bronchite, cancer du poumon, épидидymite, douleurs périnéales, cystite, dysurie, polyurie, incontinence urinaire, oligurie, anomalies de l'urine, hyperhidrose, séborrhée, éruptions maculopapuleuses, dermatose, onychopathie, réaction de photosensibilité, prurit, hypertrophie cutanée, urticaire, conjonctivite, diplopie, anomalies de l'œil, douleurs oculaires, myopie, anomalies du champ visuel, myalgie, arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique, fibrillation auriculaire, tachycardie, extrasystole, angine de poitrine, ischémie myocardique, bouffées vasomotrices, sécheresse de la bouche, aggravation de l'hypertension, dysfonctionnement sexuel, purpura, surdité, otalgie, trouble/accident vasculaire cérébral, claudication intermittente, carcinome, herpès, zona, infection fongique, otite moyenne, déshydratation, hyperglycémie, hyperuricémie, calculs biliaires, augmentation de l'AST, augmentation de l'ALT, néoplasme du sein.

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

### **Essais non contrôlés et pharmacovigilance**

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

### **Anomalies observées en laboratoire**

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

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

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

Au cas où l'administration de CARDURA 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 position couchée. 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. Comme CARDURA 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 CARDURA (mésylate de doxazosine) n'est pas modifiée par les aliments.

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

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

### **Hypertension : 1 à 16 mg une fois par jour**

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

On peut augmenter la dose lentement jusqu'à ce que l'on obtienne la tension artérielle cible. L'écart 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.

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

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

La dose initiale de CARDURA dans 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 augmenter la dose à 2 mg, puis à 4 mg et enfin à 8 mg une fois par jour, la dose 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 à la doxazosine si l'on a atteint la dose maximale tolérée et que l'amélioration des mesures urinaires est inférieure à 25 %, si les effets secondaires causés par la doxazosine sont plus inconfortables que les symptômes de l'HBP ou si le patient présente une complication urinaire consécutive à l'HBP pendant le traitement avec la doxazosine.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

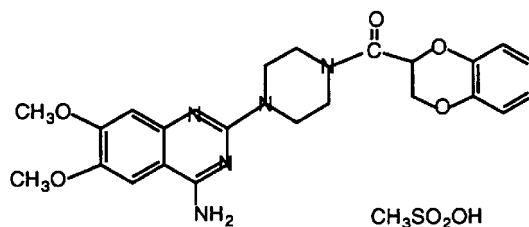
### Chimie

Nom commercial : CARDURA\*

Dénomination commune : mésylate de doxazosine

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

Formule développée :



Formule moléculaire :  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

Masse moléculaire : 547,6

Description : Le mésylate de doxazosine est un corps solide à structure cristalline d'une couleur allant du blanc au blanc cassé, d'aspect uniforme. Il est tout à fait soluble dans le diméthylsulfoxyde, soluble dans la 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 fraction moléculaire de doxazosine est de 6,93 à 25 °C, et le point de fusion du mésylate de doxazosine est de 273,7 °C.

### Composition

CARDURA est présenté en comprimés blancs contenant une quantité de mésylate de doxazosine équivalant à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg de doxazosine.

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

### **Stabilité et conservation**

Conserver les comprimés de CARDURA (mésylate de doxazosine) à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg à température ambiante entre 15 et 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES**

### **Présentation**

CARDURA (mésylate de doxazosine) est présenté en comprimés blancs contenant une quantité de mésylate de doxazosine équivalant à 1 mg, à 2 mg ou à 4 mg de doxazosine. Les comprimés portent l'inscription ASTRA sur un côté et CARDURA 1 ou 2 ou 4 sur l'autre, en fonction de la concentration en milligrammes. CARDURA est offert en flacons de plastique opaque (polyéthylène de haute densité) de 100 comprimés.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### CE QUE VOUS DEVRIEZ SAVOIR SUR

Pr CARDURA\*

(mésylate de doxazosine)

#### **Hyperplasie bénigne de la prostate**

Veillez lire cette notice avant de commencer à prendre CARDURA. Relisez-la chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, au cas où quelque chose aurait changé. Toutefois, n'oubliez pas que les renseignements fournis ci-dessous ne remplacent pas un entretien avec votre médecin.

#### **POURQUOI VOTRE MÉDECIN A-T-IL PRESCRIT CARDURA?**

Votre médecin a prescrit CARDURA parce que vous êtes atteint d'une maladie appelée hyperplasie bénigne de la prostate, qui ne survient que chez les hommes. CARDURA sert également à traiter la haute pression (hypertension), mais cette notice porte exclusivement sur CARDURA en tant que traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

#### **QU'EST-CE QUE L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE?**

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

- jet 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.

## **Traitements possibles de l'hyperplasie bénigne de la prostate**

Il existe trois traitements possibles de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

### 1. Attente sous surveillance

Si votre médecin a constaté une augmentation du volume de la prostate, mais vous ne ressentez aucun symptôme ou les symptômes que vous ressentez ne vous dérangent pas tellement, vous pouvez décider avec votre médecin de vous soumettre à un programme de surveillance qui comprend des examens réguliers et qui exclut, pour le moment, le recours aux médicaments ou à l'opération.

### 2. Traitement médicamenteux

Il existe différents types de médicaments pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate. Comme votre médecin vous a prescrit CARDURA, lisez la section intitulée «COMMENT CARDURA AGIT-IL?».

### 3. Intervention chirurgicale

Certains patients peuvent avoir besoin d'une opération. Votre médecin peut recommander divers types d'interventions chirurgicales pour l'hyperplasie bénigne de la prostate. Celle qui convient le mieux à votre cas dépend de vos symptômes et de votre état de santé général.

## **COMMENT CARDURA AGIT-IL?**

CARDURA bloque les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate. Le blocage de ces récepteurs permet aux muscles lisses du col de la vessie et de la prostate de se relâcher et réduit le tonus musculaire. Ainsi, on peut observer une amélioration rapide du débit urinaire et des symptômes en 1 à 2 semaines. Toutefois, les patients ne réagissent pas tous de la même façon au traitement. Comme chaque cas est différent, tenez compte des points suivants :

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

## **CE QUE VOUS DEVRIEZ SAVOIR QUAND VOUS PRENEZ CARDURA**

- Vos symptômes devraient s'améliorer 1 à 2 semaines après le début du traitement. Pendant le traitement avec CARDURA, vous devrez subir des examens régulièrement pour faire évaluer l'état de votre prostate et surveiller votre tension artérielle. Suivez les conseils de votre médecin en ce qui concerne la fréquence de ces examens.
- CARDURA peut causer une chute soudaine de la tension artérielle après la toute première dose. Vous pouvez 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 quels intervalles vous devez le voir et faire mesurer votre tension artérielle.
- En règle générale, vous devez user de prudence en prenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE-5) comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil si vous prenez aussi CARDURA, étant donné le risque d'hypotension (basse tension artérielle) grave.

AVANT de prendre CARDURA, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil.

- Vous pouvez prendre CARDURA le matin ou le soir (au coucher); le médicament est efficace dans un cas comme dans l'autre. Si vous prenez CARDURA au coucher et sentez le besoin pendant la nuit d'aller à la salle de bain, levez-vous lentement et prudemment jusqu'à ce que vous connaissiez l'effet que le médicament a sur vous. Il est important de toujours vous lever lentement d'une chaise ou du lit jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à CARDURA. 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.
- Les autres effets secondaires que vous pourriez ressentir avec CARDURA sont la somnolence, la fatigue, l'enflure des pieds et l'essoufflement. La plupart des effets secondaires sont légers. Parlez à votre médecin de tout effet inhabituel que vous notez.
- Cela est extrêmement rare, mais CARDURA et d'autres médicaments semblables ont entraîné une érection douloureuse du pénis qui a duré plusieurs heures et qui n'était soulagée ni par des rapports sexuels ni par la masturbation. Cet état est sérieux, et si on ne le traite pas, il peut mener à l'incapacité permanente d'avoir une érection. Si vous avez une érection anormalement prolongée, appelez votre médecin ou rendez-vous à l'urgence le plus tôt possible.

- Vous risquez aussi d'éprouver des éjaculations sèches ou réduites, ou d'autres troubles de l'éjaculation, comme l'éjaculation rétrograde. Ce trouble peut être sans danger, mais donne lieu à une infertilité temporaire pendant que vous prenez le médicament.
- Votre médecin a prescrit CARDURA pour traiter les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate 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 et plus (40 ans, s'il y a eu des cas de cancer de la prostate dans la famille). Vous devez continuer à subir cet examen pendant votre traitement avec CARDURA. CARDURA ne sert pas à traiter le cancer de la prostate.
- Antigène prostatique spécifique ou APS – Votre médecin a peut-être fait mesurer votre taux d'APS dans le sang. Il sait que CARDURA 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.

### **COMMENT PRENDRE CARDURA**

Suivez les directives du médecin à la lettre sur la façon de prendre CARDURA.

Vous commencerez par une dose de 1 mg de CARDURA, une fois par jour. Puis, le médecin augmentera la dose à mesure que votre organisme s'habitue à l'effet du médicament. Suivez ses directives sur la façon de prendre CARDURA. Vous devez prendre chaque jour la dose prescrite par le médecin. Avertissez-le 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. CARDURA a été prescrit uniquement pour vous; n'en donnez pas à quelqu'un d'autre.

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

**CE MÉDICAMENT A ÉTÉ PRESCRIT POUR TRAITER VOTRE ÉTAT EN PARTICULIER. SUIVEZ LES DIRECTIVES DE VOTRE MÉDECIN ET N'EN DONNEZ PAS À QUELQU'UN D'AUTRE.**

**GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS SUR CARDURA ET SUR L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.**

Renseignements : 1-800-461-3787

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road

Mississauga, Ontario  
L4Y 1M4

\*<sup>MC</sup> Pfizer Products Inc., employée sous licence

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale - *in vivo*

Chez des chats anesthésiés, la doxazosine a causé une inversion de l'action de l'adrénaline; elle a eu une action antagoniste plus marquée sur les réponses vasopressives à la phényléphrine ( $DE_{50} = 0,06$  mg/kg, i.v.) qu'à la noradrénaline ( $DE_{50} < 10$  mg/kg, i.v.), indiquant un effet sélectif sur les adrénorécepteurs  $\alpha_1$  postjonctionnels par opposition aux adrénorécepteurs  $\alpha_2$ . Ce phénomène a été confirmé par l'absence d'effet de la doxazosine sur les réponses vasopressives à médiation  $\alpha_2$  induites par l'alpha-méthylnoradrénaline. L'absence d'effet de la doxazosine sur les adrénorécepteurs  $\alpha_2$  préjonctionnels a été confirmée chez des chiens anesthésiés.

### Pharmacologie animale - *in vitro*

Dans l'artère isolée perfusée de l'oreille du lapin et au niveau des anneaux de l'artère pulmonaire du lapin, la doxazosine a eu un effet sélectif sur les adrénorécepteurs  $\alpha_1$  postsynaptiques. La préparation d'artère pulmonaire superfusée du lapin a été utilisée pour montrer que la doxazosine est hautement sélective (activité présynaptique  $CE_{20} = 2 \times 10^{-5}$  M vs activité postsynaptique  $CE_{20} = 2,4 \times 10^{-8}$  M) pour les récepteurs alpha postjonctionnels de ce tissu par opposition aux récepteurs alpha préjonctionnels.

### Actions diverses

À fortes doses, la doxazosine a prolongé le temps de sommeil induit par l'alcool et le pentobarbital chez la souris, et elle peut posséder une légère activité sédatrice sur le SNC *per se*; elle a stimulé la sécrétion acide stomacale de base et la motilité gastro-intestinale chez le rat; enfin, elle a eu une activité antidiurétique chez les rats et les chiens normotendus.

### Pharmacologie humaine

#### Hypertension

Une comparaison de l'action hypotensive de CARDURA (mésylate de doxazosine) chez les patients de 65 ans et plus ( $n = 204$ ), et chez ceux de moins de 65 ans ( $n = 1344$ ) a révélé des chutes similaires de la tension artérielle. Les chutes des tensions systolique/diastolique en position debout ont été de -15/-12 mm Hg chez les patients âgés, et de -13/-11 mm Hg chez ceux de moins de 65 ans.

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

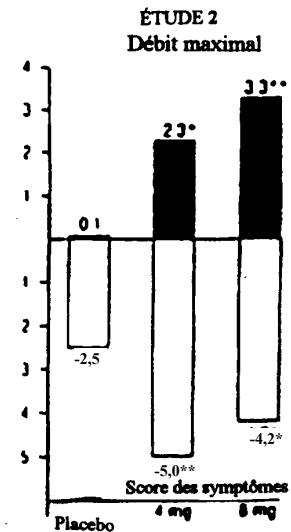
Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

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, fréquence diurne, urgence, sensation de brûlure) associés à l'HBP ont été évalués à chaque visite au moyen de questionnaires remplis par le patient. Le désagrément attribuable aux symptômes prostatiques a été mesuré par 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 CARDURA étaient au niveau maximal (2 à 6 heures après la dose) et/ou minimal (24 heures après la dose).

Les résultats de 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 sont présentés au tableau 2. Dans ces trois études, CARDURA a procuré un soulagement statistiquement significatif des symptômes d'obstruction et d'irritation par rapport au placebo. Au cours des études 1 et 2, des améliorations statistiquement significatives de 2,3 à 3,3 mL/s du débit urinaire maximal ont été observées avec CARDURA contre 0,1 à 0,7 mL/s avec le placebo.

**Tableau 1. Résumé des données sur l'efficacité dans des essais contrôlés par placebo**

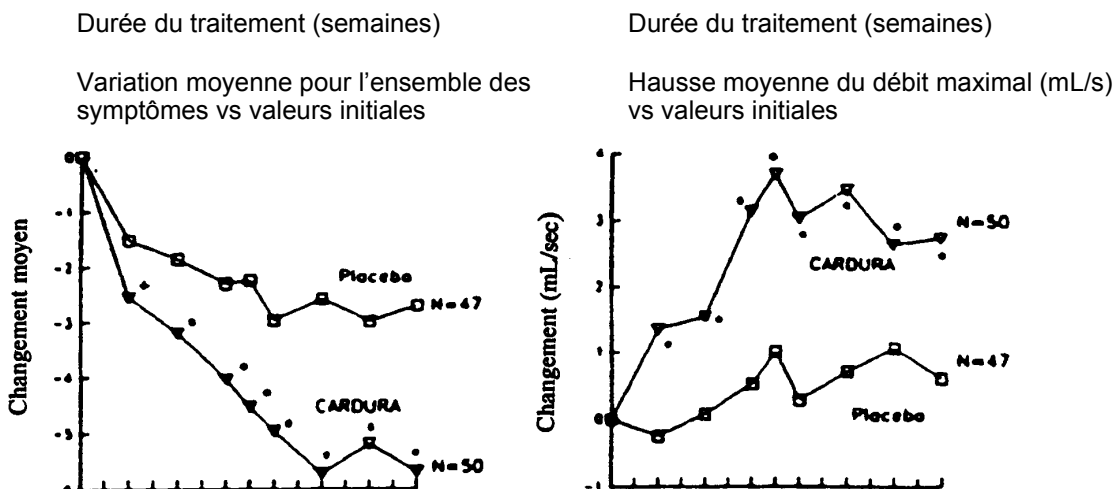
	N	SCORE DES SYMPTÔMES <sup>a</sup>		N	DÉBIT MAXIMAL (mL/s)	
		MOYENNE VAL. INIT.	VARIATION MOYENNE <sup>b</sup>		MOYENNE VAL. INIT.	VARIATION MOYENNE <sup>c</sup>
<b>ÉTUDE 1 (augm. à dose maximale de 8 mg)<sup>f</sup></b>						
Placebo	47	15,6	-2,3	41	9,7	+0,7
CARDURA	49	14,5	-4,9**	41	9,8	+2,9**
<b>ÉTUDE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



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

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

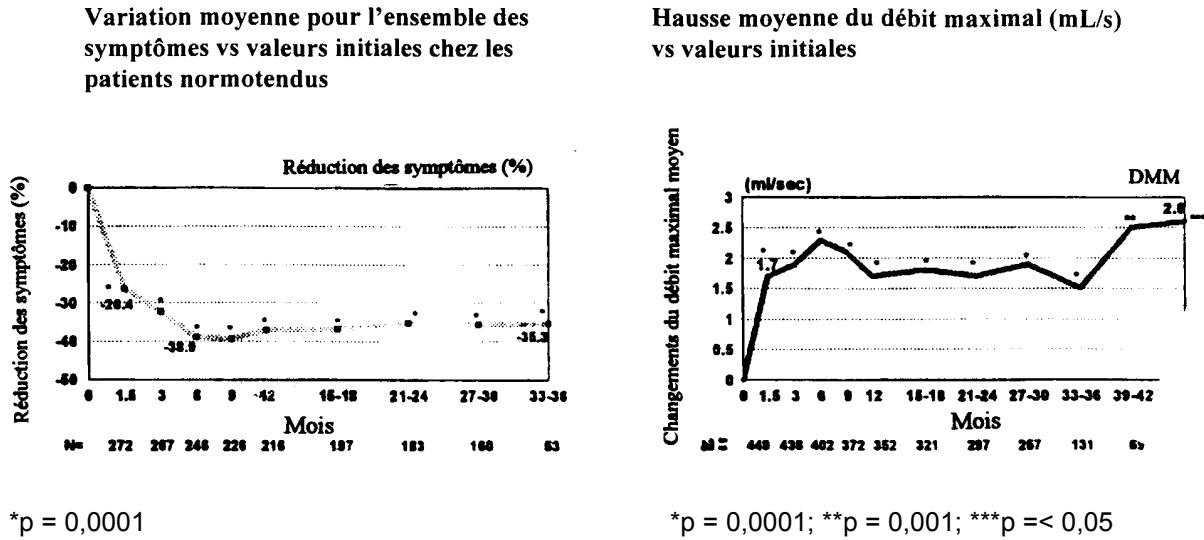
Figure 1.



\*  $p < 0,05$  vs placebo; +  $p < 0,05$  vs valeurs initiales; augmentation de CARDURA au maximum de 8 mg

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

Figure 2.



Bien que le blocage des adrénorécepteurs  $\alpha_1$  abaisse la tension artérielle chez les hypertendus qui présentent aussi une résistance vasculaire périphérique accrue, l'administration de CARDURA à des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas produit de chute cliniquement significative de la tension artérielle (tableau 3). Le pourcentage de patients normotendus dont la tension systolique en position assise était inférieure à 90 mm Hg et/ou la tension diastolique inférieure à 60 mm Hg, à n'importe quel moment du traitement par CARDURA à raison de 1 à 8 mg une fois par jour, était de 6,7 % pour la doxazosine contre 5 % pour le placebo, une différence non significative sur le plan statistique.

**Tableau 2. Variations moyennes dans la tension artérielle par rapport aux valeurs initiales mesurées contre la valeur moyenne obtenue pendant la phase finale d'efficacité chez les normotendus (tension diastolique < 90 mm Hg) dans toutes les études à double insu et contrôlées par placebo, menées aux É.-U.**

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

\* p ≤ 0,05 par rapport au placebo

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> (Limites de confiance mg/base/kg)
SOURIS	M	<i>p.o.</i>	> 1000
	F	<i>p.o.</i>	> 1000
RATS	M	<i>p.o.</i>	> 1200
	F	<i>p.o.</i>	> 1200

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

**Toxicologie**

**Toxicité chronique et subaiguë**

ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N D'ANIMAUX PAR GROUPE POSOLOGIQUE	DURÉE	RÉSULTATS
rat	Orale (gavage)	0	10 ou 20 M	14 semaines, puis 4 sem. pour retrait du médicament	Ptose liée 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 à l'examen nécropsique ou histopathologique.
		5	+ 10 ou 20 F		
		10			
		20			
rat  (étude japonaise)	Orale  (gavage)	0	20 M	1 mois	<p>Toutes les doses : réduction des mouvements spontanés liée à la dose, dépression, ptose, prostration, descente des testicules, dilatation vaginale.</p> <p>À 150, 300 et 600 mg/kg/jour : inhibition de la croissance liée à la dose.</p> <p>À 600 mg/kg/jour - diminution de la consommation alimentaire et incontinence urinaire; augmentation - hémoglobine, hématocrite, érythrocytes et polynucléaires neutrophiles; diminution des lymphocytes. Mortalité en 1 mois : 16 mâles sur 20 et 13 femelles sur 20. Hausses de AST et ALT à 600 et 300 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour (mâles). Hausses de AST et ALT généralement en fonction de la gravité des lésions hépatiques. Augmentation de bilirubine totale à 300 et 600 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour (mâles).</p> <p>Examen histologique : changements liés au médicament à 150 mg/kg et plus; dégénération des cellules hépatiques et nécrose liées à la dose (mâles); nécrose ou fibrose myocardique à 300 et 600 mg/kg et changements dans les organes semblables à ceux observés dans les cas d'atrophie due à la malnutrition.</p>
		20	20 F		
		60			
		150			
		300			
600					
chien	Orale	0	3 M + 3 F	13 semaines	Toutes les doses : réduction de la tension artérielle. Aucune anomalie liée au médicament à l'examen nécropsique ou histopathologique.
		1			
		4			
		16			

**Toxicologie**

**Toxicité chronique et subaiguë**

ESPÈCE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	N D'ANIMAUX PAR GROUPE POSOLOGIQUE	DURÉE	RÉSULTATS
rat	Orale  (régime alimentaire)	0	20 M + 20 F	6 mois	Ptose, vasodilatation, sédation, dilatation vaginale et descente des testicules; à 80 mg/kg, réduction dans la croissance et 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 20 mg/kg et hémomodilution à 80 mg/kg. À 80 mg/kg, augmentation de la fréquence de nécrose myocardique chez les mâles (16/20 rats traités vs 7/20 rats témoins).
		5			
		20			
		80			
rat	Orale	0	30 M + 30 F	12 mois (sacrifice intérimaire après 3 mois et 3 mois après le traitement)	À 20, 50 et 100 mg/kg, insuffisance du gain pondéral chez les mâles. À 20 et 50 mg/kg, diminution du volume urinaire. Examen post mortem : augmentation du poids du cœur chez les mâles à 100 mg/kg et du poids de la rate chez les mâles à 50 et 100 mg/kg et dans tous les groupes de femelles. Dégénération d'un seul hépatocyte et nécrose à 50 et 100 mg/kg après 3 mois et à 100 mg/kg après 12 mois.
		5			
		20			
		50			
		100			
rat (12 mois au début de l'étude)	Orale	0	24 M	12 mois	À 40 mg/kg, réaction indésirable sur le poids corporel et dans la 2 <sup>e</sup> partie de l'étude, augmentation de la mortalité. Aussi, augmentation des cas de fibrose myocardique (22/23 rats recevant 40 mg/kg vs 15/24 rats témoins). À 20 mg/kg et 40 mg/kg, atrophie testiculaire. Dose non cardiotoxique : 20 mg/kg.
		10			
		20			
		40			

**Toxicologie**

**Toxicité chronique et subaiguë**

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

<b>Mutagénicité</b>				
<b>ÉTUDE</b>	<b>ORGANISME TESTÉ</b>	<b>DOSE</b>	<b>VOIE</b>	<b>PRINCIPAL RÉSULTAT</b>
<u>Test d'Ames</u> (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	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.
<u>Ellenberger et Mohn</u> : analyse de mutation directe (locus galactose)	<i>Escherichia coli</i> 341/113	10 à 0,1 mg/mL de milieu de culture	<i>in vitro</i>	Aucune preuve de mutagénicité.
<u>Slater et al.</u> : analyses avec des <i>E. coli</i> déficients pour la réparation de l'ADN	Pol A ( <i>E. coli</i> p3478) Pol A <sup>+</sup> ( <i>E. coli</i> W3110)	5 et 10 mg/disque	<i>in vitro</i>	Aucune preuve d'activité nuisible à l'ADN. Toutefois, résultat incomplet du fait de l'absence de toute activité cytotoxique sur la souche Pol A <sup>+</sup> ou Pol A.
Analyse quantitative sur boîte de l'urine de souris	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA 1535, TA 98, TA 100 TA 1537 et TA 1538	1,0 à 0,05 mg/kg	<i>in vitro</i> i.p.	Aucune activité mutagène.
Cytogénétique <i>in vivo</i>	moelle osseuse de souris	1 mg/kg (dose unique) 0,5 mg/kg/jour (5 jours)	<i>in vivo</i> i.p. s.c.	Aucune indication de fragmentation de chromosomes ou de mutagénicité.
Cytogénétique <i>in vitro</i>	lymphocytes humains	10 µg/mL de milieu de culture	<i>in vitro</i>	Aucune preuve de lésions d'origine chromosomique.

## Carcinogénicité

On n'a observé aucun effet carcinogène consécutif à l'administration alimentaire de doxazosine à des rats, à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour, sur une période allant jusqu'à 24 mois. On a également administré des doses de doxazosine allant jusqu'à 40 mg/kg/jour à des souris, à même leur régime alimentaire, sur une période allant jusqu'à 18 mois, sans qu'il y ait signe de carcinogénicité. Cependant, la validité de cette étude sur les souris a été compromise du fait que l'on a omis d'administrer la dose maximale tolérée. Une étude subséquente pendant 24 mois sur l'administration alimentaire de mésylate de doxazosine à des souris, à des doses maximales tolérées (dose la plus élevée : 120 mg/kg/jour) n'a permis de déceler aucun effet carcinogène.

## Reproduction et tératologie

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

---

lapin (New Zealand White)	orale	0 10 20 40	19 F	Jours 7 à 18 de la gestation	Aucun effet.
------------------------------------	-------	---------------------	------	---------------------------------	--------------

---

Étude périnatale et postnatale

---

rat (Charles River CD)	orale	0 2,5 10 40	20 F	Jour 15 de la gestation jusqu'à la parturition et pendant l'allaitement.	<u>Mères</u> : ptose, vasodilatation et dilatation vaginale. À 10 et 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant la gestation. À 40 mg/kg, augmentation du gain pondéral pendant l'allaitement. Accroissement de la consommation alimentaire pendant la gestation.  <u>Petits</u> : à 40 mg/kg/jour, réduction du poids corporel pendant l'allaitement. Retard dans le développement, ex. réflexes, incisives, ouverture du conduit auditif et des paupières. Test en champ libre (open-field) : diminution de la défécation dans le groupe recevant la dose élevée.
------------------------------	-------	----------------------	------	---	--

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

Alabaster VA, Davey MJ.

The alpha-1 adrenoceptor antagonist profile of doxazosin; preclinical pharmacology.

Br J Clin Pharmacol 1986;21(Suppl 1):9s-17s.

Barry AC, Kirby RS.

Doxazosin: Antihypertensive effect in hypertensive vs. normotensive BPH patients with BPH.

AJH 1993;6(5 Pt. 2):94A(Abstract 1101).

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

Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency.

Am Heart J 1988;116:1772-1777.

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

A single-blind study of doxazosin in the treatment of mild to moderate essential hypertensive patients with concomitant non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Am Heart J 1988;116:1778-1784.

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

The antihypertensive effect of doxazosin: a clinical overview.

Br J Clin Pharmacol 1986;21(Suppl 1):83s-90s.

Cubeddu LX, Pool JL, Bloomfield R.

Effect of doxazosin monotherapy on blood pressure and plasma lipids in patients with essential hypertension.

Am J Hypertens 1988;1:158-167.

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

Acute renal effects of doxazosin in man.

Br J Clin Pharmacol 1986;21(Suppl 1):41s-43s.

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

Clinical pharmacological studies with doxazosin.

Br J Clin Pharmacol 1986;21:27S-31S.

Englert RG, Mauersberger H.

A single-blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponders to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy.

Am Heart J 1988;116:1826-1832.

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

Serum lipid changes in a one-year, multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenolol for mild to moderate essential hypertension.

Am J Cardiol 1987;59:61G-67G.

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

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

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

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

Graham RM.

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

Hayduk K, Schneider HT.

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

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

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

Horder M-H, Barlage U.

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

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

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

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

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

Kirby RS, Chapple CR, Christmas TJ.

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

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

Morning *vs.* evening dosing with doxazosin in benign prostatic hyperplasia: efficacy and safety.

*Prostatic Cancer and Prostatic Diseases* 1998;1:163-171.

Langdon CG, Packard RS.

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

Lepor H, Baumann M, Shapiro E.

Binding and functional properties of doxazosin in the human prostate adenoma and canine brain.  
The Prostate 1990;16:29-38.

Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H.

Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise.

Br J Clin Pharmacol 1986;21:45S-54S.

Scott PJW, Hosie J, Scott MGB.

A double-blind and crossover comparison of once-daily doxazosin and placebo with steady-state pharmacokinetics in elderly hypertensive patients.

Eur J Clin Pharmacol 1988;34:119-123.

Smyth P, Pringle S, Jackson G, *et al.*

24 hour control of blood pressure by once daily doxazosin: a multicentre double-blind comparison with placebo.

Eur J Clin Pharmacol 1988;34:613-618.

Torvick D, Madsbu H-P.

An open one-year comparison of doxazosin and prazosin for mild to moderate essential hypertension.

Am J Cardiol 1987;59:68G-72G.

Torvick D, Madsbu H-P.

Multicenter 12 week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension.

Br J Clin Pharmacol 1986;(21 Suppl 1):69s.

Trost BN, Wiedmann P, Riesen W, *et al.*

Comparative effects of doxazosin and hydrochlorothiazide on serum lipids and blood pressure in essential hypertension.

Am J Cardiol 1987;59:99G-104G.

van Zweften P, Timmermans P, van Brummelen P.

Role of alpha adrenoceptors in hypertension and antihypertensive drug treatment.

Am J Med 1984;(77):17.

Wessels F.

Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild or moderate essential

hypertension.

Am Heart J 1991;121(Number 1, Part 2):299-303.

Young RA, Brogden RN.

Doxazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension.

Drugs 1988;35:525-541.