



Cardular PP Uro 4 mg, comprimés à libération prolongée
Mésilate de doxazosine

Date: 02/2019. Version n°5

Marché de référence : Allemagne

Tunisie

MENTION LEGALE LONGUE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cardular® PP Uro 4 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé à libération prolongée Cardular PP Uro 4 mg contient 4,85 mg de mésilate de doxazosine, soit 4,0 mg de doxazosine.

Excipient(s) à effet notoire : sodium (11,4 mg par comprimé)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée Cardular PP Uro 4 mg sont des comprimés pelliculés ronds et biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cardular PP Uro 4 mg est indiqué dans le traitement des manifestations cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Le traitement débute à une posologie de 4 mg de doxazosine une fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée à 8 mg de doxazosine une fois par jour, en fonction de la réponse du patient.

La dose maximale recommandée est de 8 mg une fois par jour.

La doxazosine peut être administrée aux patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, qu'ils soient hypertendus ou normotendus. Chez les patients normotendus atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, les variations de la tension artérielle sont en général minimales. La doxazosine en monothérapie permet de traiter efficacement l'hypertension et l'hypertrophie bénigne de la prostate. Comme avec tous les médicaments de cette classe, il est courant d'assurer une surveillance médicale du patient au début du traitement.

À l'heure actuelle, aucune étude d'effet-dose n'a été réalisée avec Cardular PP Uro. Une augmentation de l'effet par augmentation de la dose jusqu'à 8 mg n'a par conséquent pas encore été démontrée.

Personnes âgées

La posologie habituelle chez l'adulte est recommandée.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la doxazosine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, et dans la mesure où il n'a pas été montré que la doxazosine aggravait une insuffisance rénale existante, la posologie habituelle peut être utilisée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cardular PP Uro chez les enfants et adolescents ne sont pas établies.

Mode d'administration

Cardular PP Uro 4 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers, avec une quantité suffisante de liquide. Les patients ne doivent pas mâcher, diviser ou broyer les comprimés à libération prolongée (voir la rubrique 4.4).

Il n'existe pas de recommandation particulière concernant la durée du traitement.

4.3 Contre-indications

Cardular PP Uro 4 mg est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la doxazosine, à la quinazoline ou à l'un des excipients des produits mentionnés à la rubrique 6.1.
2. Chez les patients présentant une hypotension ou des antécédents d'hypotension orthostatique.
3. Chez les patients présentant des antécédents d'occlusion gastro-intestinale ou œsophagienne, ou une réduction du diamètre de la lumière du tube digestif.
4. Chez les patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate associée à une congestion de l'appareil urinaire supérieur, une infection urinaire chronique ou des lithiases de la vessie.

La doxazosine est contre-indiquée en monothérapie chez les patients souffrant d'incontinence urinaire par regorgement ou d'anurie, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale avancée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations aux patients

Il convient d'informer les patients que les comprimés à libération prolongée de Cardular PP Uro 4 mg doivent être avalés entiers sans être croqués, divisés ou écrasés. Dans les comprimés à libération prolongée de Cardular PP Uro 4 mg, la substance active est contenue dans une enveloppe inerte et non absorbable, conçue pour contrôler sa libération pendant une période prolongée. Après son passage dans le tube digestif, l'enveloppe vide du comprimé est éliminée.

Il y a lieu d'informer les patients de ne pas s'inquiéter s'ils observent parfois dans leurs selles des résidus qui ressemblent à un comprimé.

Un transit intestinal accéléré (par ex. après résection chirurgicale) peut être responsable d'une absorption incomplète. En raison de la demi-vie prolongée de la doxazosine, le retentissement clinique de ce phénomène n'est pas connu.

Début du traitement

Du fait des propriétés alpha-bloquantes de la doxazosine, une hypotension posturale, caractérisée par des vertiges et une sensation de faiblesse ou, rarement, par une perte de connaissance (syncope), peut survenir, en particulier en début de traitement. Par conséquent, une pratique médicale prudente comprend une surveillance de la tension artérielle au début du traitement afin de minimiser l'hypotension posturale éventuelle. On devra attirer l'attention du patient afin qu'il évite les situations à risque de traumatismes dus à l'apparition de vertiges ou d'une sensation de faiblesse au début du traitement par doxazosine.

Utilisation en cas d'affection cardiaque aiguë

Comme avec tous les traitements antihypertenseurs ayant un effet vasodilatateur, la doxazosine doit être administrée avec prudence si le patient souffre d'un des problèmes cardiaques aigus suivants :

- Œdème pulmonaire secondaire à une sténose aortique ou mitrale
- Insuffisance cardiaque à débit cardiaque élevé
- Insuffisance ventriculaire droite due à une embolie pulmonaire ou un épanchement péricardique
- Insuffisance ventriculaire gauche avec faible pression de remplissage

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Comme pour tout médicament entièrement métabolisé par le foie, la doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des signes d'altération de la fonction hépatique. En l'absence d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Utilisation concomitante à des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)

L'administration concomitante de doxazosine et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (par ex. sildénafil, tadalafil et vardénafil) doit être effectuée avec prudence dans la mesure où ces deux substances actives ont des effets vasodilatateurs et peuvent entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de diminuer le risque d'hypotension orthostatique, un traitement par inhibiteur de la PDE-5 n'est recommandé que chez les patients hémodynamiquement stabilisés sous traitement alpha-bloquant. De plus, il est recommandé de commencer le traitement par inhibiteur de la PDE-5 à la dose la plus faible possible et de respecter un intervalle de 6 heures après la prise de Cardular PP Uro 4 mg. Aucune étude n'a été menée avec la formulation à libération prolongée de doxazosine.

Utilisation chez les patients opérés de la cataracte

Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients précédemment traités ou en cours de traitement par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-1 et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte. Toute administration antérieure ou actuelle

de médicaments alpha-1 bloquants doit par conséquent être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.

Priapisme

Avec les alpha-bloquants, par exemple la doxazosine, des cas de priapisme et d'érections prolongées ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation après la mise sur le marché. Un priapisme non immédiatement traité peut entraîner un dommage au niveau du tissu du pénis ainsi qu'une impuissance durable. En conséquence, les patients atteints doivent immédiatement faire appel à un médecin.

Étude sur le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate peut provoquer les mêmes symptômes que l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et les deux maladies peuvent coexister. Par conséquent, il convient de vérifier l'absence de cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement des symptômes de HBP par doxazosine.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est quasiment « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de doxazosine avec un inhibiteur de la PDE-5 (par ex. sildénafil, tadalafil ou vardenafil) peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (voir la rubrique 4.4). Aucune étude n'a été menée avec la formulation à libération prolongée de doxazosine.

La majeure partie de la doxazosine plasmatique est liée aux protéines (98 %). Les données *in vitro* sur le plasma humain indiquent que la doxazosine n'a aucun effet sur la liaison aux protéines de la digoxine, la warfarine, la phénytoïne ou l'indométacine.

Les études *in vitro* montrent que la doxazosine est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de la doxazosine et d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4, par exemple la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine ou le voriconazole (voir rubrique 5.2).

En pratique clinique, la doxazosine conventionnelle a été administrée sans qu'aucun effet indésirable n'ait été observé avec les diurétiques thiazidiques, le furosémide, les bêta-bloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, les antidiabétiques oraux, les uricosuriques et les anticoagulants. Cependant, il n'existe pas de données provenant d'études d'interactions.

La doxazosine renforce l'action hypotensive des autres alpha-bloquants et des autres médicaments antihypertenseurs.

Dans une étude ouverte, randomisée, contrôlée contre placebo auprès de 22 volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'une dose unique de 1 mg de doxazosine le premier jour d'un traitement oral de 4 jours par cimétidine (400 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine, sans modification statistiquement significative de la C_{max} moyenne et de la demi-vie moyenne de la doxazosine. L'augmentation

de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine avec la cimétidine est comprise dans une variation interindividuelle (27 %) de l'ASC moyenne de la doxazosine avec un placebo.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La capacité à exercer des activités telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule peut être diminuée, notamment lors de l'initiation du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables se basent sur les catégories suivantes :

Très fréquent (> 1/10)

Fréquent (> 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100)

Rare (> 1/10 000 à < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effets indésirables
<i>Fréquence</i>	
Infections et infestations	
<i>Fréquent</i>	Infections respiratoires, infections urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très rare</i>	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
<i>Peu fréquent</i>	Réactions allergiques médicamenteuses
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Peu fréquent</i>	Anorexie, goutte, hyperphagie
Affections psychiatriques	
<i>Peu fréquent</i>	Anxiété, dépression, insomnie
<i>Très rare</i>	Agitation, nervosité
Affections du système nerveux	
<i>Fréquent</i>	Étourdissements, céphalées, somnolence
<i>Peu fréquent</i>	Accident vasculaire cérébral, hypoesthésie, syncope, tremblements
<i>Très rare</i>	Vertiges à l'orthostatisme, paresthésie
Affections oculaires	
<i>Très rare</i>	Vision trouble
<i>Fréquence indéterminée</i>	Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) (voir la rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Fréquent</i>	Vertiges
<i>Peu fréquent</i>	Acouphènes
Affections cardiaques	
<i>Fréquent</i>	Palpitations, tachycardie

	<i>Peu fréquent</i>	Angor, infarctus du myocarde
	<i>Très rare</i>	Bradycardie, arythmies cardiaques
Affections vasculaires		
	<i>Fréquent</i>	Hypotension, hypotension posturale
	<i>Très rare</i>	Sensation de bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	<i>Fréquent</i>	Bronchite, toux, dyspnée, rhinite
	<i>Peu fréquent</i>	Épistaxis
	<i>Très rare</i>	Bronchospasmes
Affections gastro-intestinales		
	<i>Fréquent</i>	Douleurs abdominales, dyspepsie, sécheresse buccale, nausées
	<i>Peu fréquent</i>	Constipation, diarrhée, flatulences, vomissements, gastro-entérite
	<i>Rare</i>	Occlusion gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires		
	<i>Peu fréquent</i>	Anomalies des tests de la fonction hépatique
	<i>Très rare</i>	Cholestase, hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	<i>Fréquent</i>	Prurit
	<i>Peu fréquent</i>	Éruption cutanée
	<i>Très rare</i>	Alopécie, purpura, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	<i>Fréquent</i>	Dorsalgie myalgie
	<i>Peu fréquent</i>	Arthralgie
	<i>Très rare</i>	Crampes musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		
	<i>Fréquent</i>	Cystite, incontinence urinaire
	<i>Peu fréquent</i>	Dysurie, hématurie, pollakiurie
	<i>Très rare</i>	Troubles mictionnels, nycturie, polyurie, augmentation de la diurèse
Affections des organes de reproduction et du sein		
	<i>Peu fréquent</i>	Impuissance
	<i>Très rare</i>	Gynécomastie, priapisme
	<i>Fréquence indéterminée</i>	Éjaculation rétrograde
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	<i>Fréquent</i>	Asthénie, douleurs thoraciques, syndrome pseudo-grippal, œdème périphérique
	<i>Peu fréquent</i>	Douleurs, œdème de la face
	<i>Très rare</i>	Fatigue, sensation de malaise
Investigations		
	<i>Peu fréquent</i>	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est de la plus haute importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le Centre National de pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Si un surdosage entraîne une hypotension, le patient doit être immédiatement placé en position allongée la tête en bas. Dans des cas particuliers, d'autres mesures thérapeutiques peuvent être utilisées. Compte tenu de la forte liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques, une dialyse n'est pas indiquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, bloquant postsynaptique des récepteurs alpha-1.

Code ATC : G04CA05

La doxazosine améliore la dynamique urinaire et les symptômes chez les patients présentant une hypertrophie symptomatique et bénigne de la prostate. Cette action est due à un blocage sélectif des récepteurs alpha-1 au niveau des muscles de la prostate et du col vésical.

Chez les patients hypertendus, le blocage des récepteurs alpha-1 des muscles vasculaires entraîne une vasodilatation périphérique. Ceci entraîne une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances périphériques.

Aucun phénomène d'échappement thérapeutique n'a été observé au long cours avec Cardular PP Uro 4 mg. Une élévation de l'activité rénine plasmatique et une tachycardie peuvent parfois survenir durant un traitement prolongé.

La doxazosine exerce des effets favorables sur le bilan lipidique, avec une augmentation modeste du rapport HDL/cholestérol total (environ 4 % à 13 % des valeurs initiales). La signification clinique de ces résultats reste à établir.

De plus, la doxazosine conventionnelle améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients chez qui cette dernière est altérée.

Le traitement par la doxazosine sous forme standard a conduit à une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Aucune étude contrôlée contre placebo n'a évalué l'effet de Cardular ou de Cardular PP sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Une analyse intermédiaire de l'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) a montré que les patients hypertendus ayant au moins un autre facteur de risque majeur de coronaropathie traités par la doxazosine présentaient un risque doublé d'insuffisance cardiaque congestive comparativement aux patients traités par la chlorthalidone. En outre, le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs est augmenté de 25 % chez ces patients par rapport au groupe de patients traités par la chlorthalidone. Le bras doxazosine de l'étude ALLHAT a été interrompu en raison de ces résultats. Aucune différence en terme de mortalité n'a été constatée jusqu'à ce stade. Ces résultats peuvent être expliqués par divers facteurs tels que les différences d'effet sur la pression artérielle systolique et l'arrêt des diurétiques chez les patients du groupe traité par la doxazosine avant le début de l'étude. Les résultats n'ont pas encore été évalués en totalité.

La doxazosine sous forme standard est dépourvue d'effets indésirables sur les lipides et le glucose et convient au traitement des patients diabétiques.

Les études de tolérance et d'efficacité (incluant un total de 1 317 patients traités par doxazosine) n'ont été menées que chez des patients ayant un I-PSS initial supérieur ou égal à 12 et un débit urinaire maximal inférieur à 15 ml/seconde. Ces résultats indiquent que les patients contrôlés avec 1 mg, 2 mg ou 4 mg de doxazosine standard seront aussi bien contrôlés avec Cardular PP Uro 4 mg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, la doxazosine de Cardular PP Uro 4 mg est bien absorbée, avec des pics plasmatiques obtenus 8 à 9 heures après la prise. La valeur maximale des pics plasmatiques correspond environ au tiers de celle obtenue avec la même posologie de doxazosine conventionnelle. Les concentrations minimales (Trough) à 24 heures sont similaires pour les deux formes.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de Cardular PP Uro 4 mg donnent lieu à un profil de concentration plasmatique similaire.

Le rapport concentration maximale/concentration minimale (Peak/Trough-Ratio) de Cardular PP Uro 4 mg est inférieur de 50 % à celui obtenu avec les comprimés de doxazosine conventionnels.

La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de la doxazosine de Cardular PP Uro, par rapport à la forme standard, s'élève à 54 % avec la dose de 4 mg et à 59 % avec la dose de 8 mg.

Les études pharmacocinétiques menées sur Cardular PP Uro 4 mg chez les patients âgés n'ont pas montré d'altération significative par rapport à ceux observés chez les patients plus jeunes.

Biotransformation/Élimination

L'élimination plasmatique biphasique et la demi-vie d'élimination terminale de 22 heures permettent une administration quotidienne unique. La doxazosine est largement métabolisée, avec moins de 5 % de la dose excrétée sous forme inchangée.

Les études pharmacocinétiques de la doxazosine standard chez des patients souffrant d'insuffisance rénale n'ont montré aucune altération significative comparée aux patients ayant une fonction rénale normale.

On ne dispose que de données limitées relatives à l'utilisation chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique, et sur l'effet des médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique (cimétidine par ex.). Lors d'un essai clinique chez 12 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, l'administration orale d'une dose unique de doxazosine a été associée à une augmentation de 43 % de l'ASC (aire sous la courbe) et à une diminution de 40 % de la clairance apparente.

La liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %.

La doxazosine est métabolisée essentiellement par O-déméthylation et hydroxylation. La doxazosine est essentiellement métabolisée dans le foie. Les études *in vitro* montrent que la voie principale d'élimination se fait via le CYP 3A4. Le CYP 2D6 et le CYP 2C9 participent toutefois également au métabolisme, mais dans une faible mesure.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les essais menés chez l'animal relatifs à la tolérance pharmacologique, toxicologie chronique, génotoxicité, cancérogénèse et à la tolérance gastro-intestinale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 200 000
Hypromellose (solution à 2 % : 5 mPa.s)
Oxyde de fer (III) rouge (E 172)
Stéarate de magnésium (Ph.Eur.)
Macrogol 5 000 000
Chlorure de sodium
Acétate de cellulose
Macrogol 3 350
Hypromellose (solution à 2 % : 15 mPa.s)
Dioxyde de titane (E 171)
Résine de shellac
Oxyde de fer (II, III) rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Blisters en aluminium/ feuillet aluminium : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-delà de 30 °C.
Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Disponible sous forme de blisters en aluminium/feuillet aluminium de 10 comprimés en boîtes de 30 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

N'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur la boîte/la plaquette/le flacon/l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Pharma GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

Cardular URO PP 4 mg. Boite de 30 comprimés : **14573031**

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 Juin 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

Délivré uniquement sur ordonnance