

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** ZOXAN<sup>®</sup> LP 4 mg, comprimé à libération prolongée. ZOXAN<sup>®</sup> LP 8 mg, comprimé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** ZOXAN LP 4 mg : doxazosine (mésilate) : 4 mg. ZOXAN LP 8 mg : doxazosine (mésilate) : 8 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération prolongée. Comprimé rond, de forme biconvexe et pelliculé. **DONNEES CLINIQUES :**

- **Indications thérapeutiques :** ZOXAN LP est indiqué pour le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- **Posologie et mode d'administration :** *Adultes :* le traitement débutera par un comprimé à 4 mg une fois par jour. En fonction de la réponse du patient, la posologie peut être augmentée jusqu'à 8 mg une fois par jour. La posologie maximale recommandée est de 8 mg, en une seule prise par jour. ZOXAN LP peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou divisés, avec une quantité suffisante de liquide (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : information destinée aux patients). La doxazosine peut être administrée chez des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, qu'ils soient hypertendus ou normotendus. Chez les patients normotendus, la variation de la pression artérielle est en général minime. La doxazosine en monothérapie permet de traiter efficacement l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'hypertension artérielle. Comme avec tous les médicaments de cette classe, il est prudent d'exercer une surveillance médicale du patient au début du traitement. En l'absence d'études d'effet-dose avec ZOXAN<sup>®</sup> LP, une relation dose-effet (jusqu'à 8 mg) n'a pas, à ce jour, été établie. *Utilisation chez le sujet âgé :* aucun ajustement posologique n'est recommandé. *Utilisation chez l'insuffisant rénal :* la pharmacocinétique de la doxazosine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, et comme il n'a pas été montré que la doxazosine aggrave une insuffisance rénale existante, la posologie habituelle peut être utilisée chez ces patients. *Utilisation chez l'insuffisant hépatique :* voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. *Utilisation chez l'enfant :* sans objet. Il n'existe pas de recommandation particulière concernant la durée du traitement.
- **Contre-indications :** ZOXAN LP est contre-indiqué dans les cas suivants : - hypersensibilité connue aux quinazolines (prazosine, térazosine, doxazosine) ou à l'un des excipients - hypotension ou antécédents d'hypotension orthostatique - antécédents d'occlusion gastro-intestinale ou œsophagienne, ou réduction du diamètre de la lumière du tube digestif, quel qu'en soit le degré - hypertrophie bénigne de la prostate associée à un retentissement sur le haut appareil urinaire, une infection urinaire chronique ou des lithiases de la vessie - rétention urinaire, anurie ou insuffisance rénale évolutive.
- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** *Informations à transmettre aux patients :* il convient d'informer les patients que les comprimés doivent être avalés entiers, sans les croquer, les diviser ou les écraser. Le principe actif de ZOXAN LP est contenu dans une matrice inerte et non absorbable, conçue pour contrôler sa libération pendant une période prolongée. Après son passage dans le tractus 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 quelque chose qui ressemble à un comprimé. Un transit intestinal anormalement court (par exemple après résection chirurgicale) peut être responsable d'une absorption incomplète. En raison de la longue demi-vie de la doxazosine, le retentissement clinique de ce phénomène n'est pas connu. *Initiation du traitement :* Du fait des propriétés alpha-bloquantes de la doxazosine, les patients peuvent ressentir une hypotension posturale, caractérisée par des sensations vertigineuses et une faiblesse ou rarement par une perte de conscience (syncope), en particulier en début de traitement. Par conséquent, une

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

pratique médicale prudente comprend une surveillance de la pression artérielle au début du traitement afin de minimiser les effets posturaux éventuels. On devra attirer l'attention du patient afin qu'il évite les situations à risque de traumatismes dus à l'apparition de sensations vertigineuses ou de faiblesse musculaire à l'initiation du traitement par la doxazosine. *Utilisation en cas d'affection cardiaque aiguë* : comme avec tous les traitements antihypertenseurs ayant un effet vasodilatateur, l'administration de doxazosine se fera 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 haut débit - insuffisance cardiaque droite due à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique - insuffisance ventriculaire gauche avec faible pression de remplissage. *Utilisation chez l'insuffisant hépatique* : comme pour tout produit complètement 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, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. *Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5* : l'administration concomitante de doxazosine avec un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (par exemple sildénafil, tadalafil et vardénafil) se fera avec prudence car ces deux médicaments ont des effets vasodilatateurs et peuvent entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de diminuer le risque d'hypotension orthostatique, l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 n'est recommandée que chez les patients hémodynamiquement stabilisés sous traitement alpha-bloquant. De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de la phosphodiesterase-5 à la dose la plus faible possible et de respecter un intervalle de 6 heures après la prise de ZOXAN LP. Aucune étude n'a été menée avec la formulation à libération prolongée de doxazosine. *Utilisation chez les patients subissant une chirurgie de la cataracte* : le syndrome de l'iris flasque postopératoire (SIFP, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités et précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-1 et la possibilité d'un effet classe ne peut pas être exclue. Etant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments alpha-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'opération.

● **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : L'administration concomitante de doxazosine avec un inhibiteur de la PDE-5 peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 obtenues *in vitro* sur du plasma humain indiquent que la doxazosine n'a pas d'effet sur la liaison protéique de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ou de l'indométacine. En pratique clinique, la doxazosine a été administrée sans qu'aucune interaction médicamenteuse indésirable n'ait été observée avec les diurétiques thiazidiques, le furosémide, les bêta-bloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, les hypoglycémisants oraux, les uricosuriques et les anticoagulants. Cependant, il n'existe pas de données provenant d'études conventionnelles d'interactions médicamenteuses. La doxazosine a un effet additif sur l'action hypotensive des autres alpha-bloquants et des autres médicaments

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

antihypertenseurs. • **Grossesse et allaitement** : l'indication thérapeutique ne concerne pas la femme. • **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 motorisé pourrait être diminuée, notamment lors de la mise en route du traitement. • **Effets indésirables** : Les fréquences utilisées sont les suivantes : Très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ , très rare  $< 1/10000$ .

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections de l'appareil respiratoire, infections de l'appareil urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions allergiques médicamenteuses
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Anorexie, goutte, hyperphagie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, dépression, insomnie
	Très rare	Agitation, nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements, céphalées, somnolence
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral, hypoesthésie, syncope, tremblements
	Très rare	Sensations vertigineuses à l'orthostatisme, paresthésie
Affections oculaires	Très rare	Vision trouble
	Inconnu	Syndrome de l'iris flasque pré-opératoire (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations, Tachycardie
	Peu fréquent	Angor, infarctus du myocarde
	Très rare	Bradycardie, arythmies
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension, hypotension posturale
	Très rare	Flush
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bronchite, toux, dyspnée, rhinite
	Peu fréquent	Epistaxis
	Très rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, sécheresse de la bouche, nausées
	Peu fréquent	Constipation, diarrhée, flatulence, vomissements, gastro-entérite
Affections hépatobiliaires	Très rare	Cholestase, hépatite, ictère
Affections de la peau et du	Fréquent	Prurit

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash cutané
	Très rare	Alopécie, purpura, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie
	Peu fréquent	arthralgie
	Très rare	Crampes musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Cystite, incontinence urinaire
	Peu fréquent	Dysurie, hématurie, pollakiurie
	Très rare	Troubles mictionnels, nycturie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance
	Très rare	Gynécomastie, priapisme
	Inconnu	Ejaculation rétrograde
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, douleurs thoraciques, syndrome pseudo-grippal, oedèmes périphériques
	Peu fréquent	Douleurs
	Très rare	Fatigue, sensation de malaise
Investigations	Peu fréquent	Anomalies des paramètres hépatiques, prise de poids

● **Surdosage** : En cas de surdosage conduisant à une hypotension, le patient doit être placé en décubitus sans attendre. Dans des cas particuliers, d'autres mesures thérapeutiques pourront être utilisées. La doxazosine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, la dialyse n'est pas indiquée. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : ● **Propriétés pharmacodynamiques** : Groupe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS UTILISES DANS L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE / ALPHA BLOQUANTS. Code ATC : G04CA05 : système génito-urinaire et hormones sexuelles. La doxazosine améliore la dynamique urinaire et les symptômes chez les patients présentant une hypertrophie 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 ZOXAN LP. Des cas isolés d'élévation de l'activité rénine plasmatique et de tachycardie ont été notés durant un traitement prolongé. La doxazosine exerce des effets favorables sur le bilan lipidique, avec une augmentation modeste du rapport HDL cholestérol/cholestérol total (environ 4 à 13 % des valeurs initiales). La signification clinique de ces résultats reste à établir. De plus, la doxazosine améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients chez qui cette dernière est altérée. Il a été montré que le traitement par la doxazosine forme standard a conduit à une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Aucune étude contrôlée versus placebo n'a évalué l'effet de la doxazosine forme standard ou forme à libération prolongée sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Une analyse intermédiaire de l'étude Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a montré que les patients

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

hypertendus ayant au moins un autre facteur de risque majeur de coronaropathie traités par la doxazosine présentaient un risque doublé d'insuffisance cardiaque congestive avec un risque augmenté de 25% d'évènements cardiovasculaires majeurs comparativement aux 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. Ces résultats peuvent être expliqués par diverses causes telles que les différences d'effet sur la pression artérielle systolique et l'arrêt des diurétiques dans le groupe traité par doxazosine avant le début du traitement. Les résultats n'ont pas encore été évalués en totalité. Il a été démontré que la doxazosine forme standard est dépourvue d'effets métaboliques indésirables sur les lipides ou le glucose et convient au traitement des patients diabétiques. Les données issues des études d'efficacité et de tolérance (au total 1317 patients traités par la doxazosine) conduites chez des patients ayant des valeurs initiales de l'I-PSS  $\geq 12$  et un débit urinaire maximum  $< 15$  ml/sec indiquent que les patients stabilisés avec la doxazosine forme standard à 1 mg, 2 mg ou 4 mg sont également bien équilibrés avec ZOXAN LP 4 mg.

- **Propriétés pharmacocinétiques** : *Absorption* : après administration orale aux doses thérapeutiques, ZOXAN LP est bien absorbé et atteint progressivement le pic de concentration plasmatique au bout de 8 à 9 heures. La valeur du pic est d'environ un tiers de celle obtenue avec la doxazosine forme standard aux mêmes doses. Les concentrations minimales à 24 heures sont toutefois similaires. Les caractéristiques pharmacocinétiques de ZOXAN LP permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques plus écartées qu'avec la forme standard. Le rapport pic/vallée de ZOXAN LP est inférieur à 50% de celui obtenu avec la doxazosine, forme standard. La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de la doxazosine, par rapport à la forme standard, est de 54% pour ZOXAN LP à 4 mg et de 59% pour ZOXAN LP à 8 mg. Les paramètres pharmacocinétiques de ZOXAN LP chez le sujet âgé ne sont pas significativement différents de ceux observés chez les patients plus jeunes.
- Métabolisme/Élimination* : l'élimination est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui autorise une administration quotidienne unique. La doxazosine est largement métabolisée, moins de 5% étant excrétée sous forme inchangée. Les études de pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux, avec la doxazosine, forme standard n'ont montré aucune altération significative comparée aux patients ayant une fonction rénale normale. On ne dispose que de données limitées chez l'insuffisant hépatique, et sur l'effet des médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique (cimétidine par exemple). Lors d'un essai clinique chez 12 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, l'administration d'une dose unique de doxazosine a été associée à une augmentation de 43% de l'AUC et à une diminution de 40% de la clairance orale apparente. La liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques est d'environ 98%. La doxazosine est métabolisée essentiellement par O-déméthylation et hydroxylation.
- **Données de sécurité précliniques** : les données précliniques, fondées sur les études animales conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de tolérance gastro-intestinale n'ont montré aucun risque particulier pour l'utilisation chez l'homme.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES** : • **Liste des excipients** : chlorure de sodium, hypromellose, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), stéarate de magnésium, acétate de cellulose, macrogol, laque pharmaceutique et oxyde de fer noir (E 172). • **Durée de conservation** : 2 ans. • **Précautions particulières de conservation** : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** :

**MENTIONS LEGALES LONGUES GAMME**  
**ZOXAN LP 4 MG/8 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE -**

Plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) de 14 comprimés. Boîtes de 28 comprimés. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : ZOXAN LP 4 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 28 comprimés : n°376 256.1. ZOXAN LP 8 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 28 comprimés : n°376 257.8. **PRIX** : 22,96€ - Prix identique pour les 2 dosages. **C.T.J.** : 0,82 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Remb. Sec. Soc. à 35%. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris. –Tél (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : .20/03/2009 Version n°001-03/09.