ANSM - Mis à jour le : 17/10/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALPRESS L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de prazosine..... 3,01 mg
Quantité correspondant à prazosine..... 2,50 mg

Pour un comprimé osmotique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé osmotique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une prise par jour.

Hypertension artérielle :

La dose moyenne efficace est de 5 mg/jour.
Commencer le traitement par 2,5 mg/jour.
Cette posologie peut être suffisante pour certains malades (en particulier les sujets âgés), elle pourra être augmentée jusqu'à 5 mg/jour et dans certains cas à 10 mg/jour.
Ne pas dépasser 20 mg/jour.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'ALPRESS L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée dans le traitement des patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'ALPRESS L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Mode d'administration :

Important : les comprimés seront avalés entiers. Ils ne sont ni cassés, ni broyés, ni mâchés.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux quinazolines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Pour exercer son plein effet antihypertenseur, le comprimé de prazosine à libération prolongée nécessite un temps de transit gastro-intestinal normal. En cas de temps de transit raccourci, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique peut être altéré, diminuant l'efficacité antihypertensive.
- Une hypotension orthostatique, de degrés de sévérité variables, peut occasionnellement se produire. Une attention particulière sera exercée chez les patients présentant des vertiges ou des malaises.
- L'effet antihypertenseur de la prazosine peut être majoré par l'association à un diurétique, à un vasodilatateur ou à un autre antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase (par exemple : sildenafil, tadalafil, vardenafil) et de ALPRESS L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, le patient devra être stabilisé par le traitement alpha-bloquant avant de débuter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase.

Le Syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres ?-1 bloquants et la possibilité d'un effet de 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 ?-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.

Pathologie digestive

Une réduction marquée du temps de rétention digestive d'ALPRESS peut influencer le profil pharmacocinétique et donc l'efficacité clinique du médicament. Comme avec toute forme de comprimé osmotique, la prudence est recommandée chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère (pathologique ou iatrogène). De rares cas de syndrome obstructif ont été rapportés chez des patients présentant une sténose connue à la suite de l'ingestion d'un autre principe actif sous cette même forme.

Priapisme

Depuis la commercialisation, des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés avec les alpha-1 bloquants, dont la prazosine. Si une érection persiste plus de 4 heures, le

patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le priapisme n’est pas traité immédiatement, des lésions des tissus péniens et une impuissance permanente peuvent en résulter.

Information du patient

Le patient doit être informé que les comprimés doivent être avalés en entier. Le patient ne doit ni mâcher, ni couper, ni écraser les comprimés. Le patient ne doit pas s'inquiéter s'il remarque parfois dans ses selles quelque chose qui ressemble à un comprimé, le médicament est contenu dans une matrice non absorbable spécialement conçue pour libérer lentement le principe actif de façon à permettre son absorption par l'organisme. La matrice épuisée est ensuite éliminée.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé (5,7 mg de sodium par comprimé), c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations déconseillées

+**Antihypertenseurs alpha-bloquants**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

+**Alpha-bloquants à visée urologique**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Associations à prendre en compte

+**Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+**Anesthésiques généraux**

En cas d'utilisation d'anesthésiques généraux, tenir compte d'une majoration des effets sur la pression artérielle.

+**Dapoxétine**

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes

+**Dérivés nitrés et apparentés**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+**Médicaments abaissant la pression artérielle**

Risque de majoration d’une hypotension, notamment orthostatique.

+**Médicaments à l’origine d’une hypotension orthostatique**

Risque de majoration d’une hypotension, notamment orthostatique

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+**Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil), (voir rubrique 4.4)**

Risque d’hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé.

Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

+ **Inhibiteurs calciques**

Un effet additif est possible en cas d'association avec un autre antihypertenseur, notamment un inhibiteur calcique.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée au cours des études cliniques à ce jour avec les médications suivantes :

- digitaliques (digitaline et digoxine)
- hypoglycémiantes (insuline, chlorpromamide, tolbutamide)
- tranquillisantes et sédatives (chlordiazépoxide, diazépam, phénobarbital)
- antigoutteuses (allopurinol, colchicine, probénécide)
- antiarythmiques (procaïnamide, propanolol, quinidine)
- analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires.

Interaction avec les tests biochimiques

Des résultats faussement positifs peuvent survenir dans les tests de dépistage des phéochromocytomes (acide vanilmandélique : VMA et méthoxydroxyphénylglycol : MHPG) chez les patients traités par la prazosine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Les études réalisées sur 2 espèces animales n’ont pas mis en évidence de risque tératogène (voir rubrique 5.3).

Bien que l'administration à l'animal n'ait causé aucune malformation fœtale, l'innocuité d'un tel traitement n'a pas été établie chez la femme enceinte et en période d'allaitement. Il est donc préférable de n'utiliser la prazosine chez la femme enceinte et en période d'allaitement qu'après avoir évalué les avantages attendus d'une part, et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part.

Fertilité

Chez l’animal, il a été démontré que le chlorhydrate de prazosine pouvait altérer la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, sueurs

- Affections cardiaques : hypotension orthostatique, accompagnée exceptionnellement de perte de connaissance, angine de poitrine, hypotension, syncope, bradycardie, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs, rougeurs de la face

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions allergiques, éruption cutanée de type telle que prurit, urticaire

- Affections du système nerveux : vertiges, céphalées, acouphènes, somnolence, insomnie, troubles visuels, paresthésies, aggravation d'une narcolepsie préexistante (maladie de Gélineau) associée à un traitement par la prazosine a été décrite dans la littérature

- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, épigastralgies, bouche sèche

- Affections de la sphère ORL et ophtalmiques : congestion nasale ou oculaire, épistaxis

- Affections de rein et des voies urinaires : priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire

- Affections des organes de la reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie

- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie

- Investigations : réaction positive aux anticorps antinucléaires

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Du fait de sa forte liaison aux protéines, la prazosine n'est pas dialysable.

Un surdosage peut entraîner une hypotension. Elle peut être combattue par une mise du patient en décubitus et un traitement symptomatique approprié (remplissage vasculaire, vasopresseurs). La fonction rénale sera surveillée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : alpha-1 bloquant vasodilatateur, code ATC : C02CA01.

La prazosine est un dérivé chimique de la quinazoline, premier produit d'une nouvelle famille d'antihypertenseurs.

La prazosine est un antihypertenseur par réduction des résistances totales périphériques mais son mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement connu. Les études de pharmacologie indiquent que l'effet vasodilatateur de la prazosine est principalement lié à un blocage des récepteurs alpha-1 post-synaptiques.

Des études hémodynamiques ont été réalisées chez l'homme hypertendu, après administration unique ou au cours d'un traitement à long terme. Les résultats de ces études confirment que l'effet thérapeutique habituel est une baisse de la pression artérielle sans modification cliniquement significative du débit cardiaque, du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. Le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ne sont pas modifiés au cours d'une administration à long terme de prazosine: on peut donc utiliser la prazosine en cas d'insuffisance rénale.

A l'inverse de ce qui est observé avec d'autres vasodilatateurs, l'activité de la prazosine ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe.

La plupart des études montrent qu'un traitement au long cours a peu d'effet sur l'activité rénine plasmatique.

L'interruption brusque du traitement n'entraîne pas de rebond de la pression artérielle.

Par son action vasodilatatrice, la prazosine accroît la perfusion des tissus affectés par les phénomènes de Raynaud, en améliore les signes et les symptômes et réduit le nombre et la durée des accès paroxystiques.

Certaines études cliniques montrent que la prazosine diminue le taux de cholestérol LDL + VLDL et ne modifie pas ou augmente le taux de cholestérol HDL. La prazosine est donc susceptible d'exercer un effet favorable sur le rapport athérogène C.HDL / (C.LDL + C.VLDL).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption orale d'une dose thérapeutique de prazosine à libération prolongée chez l'homme normal, les concentrations plasmatiques de prazosine s'élèvent progressivement après un temps de latence de 4 heures. Elles se maintiennent en plateau de la 6ème à la 24ème heure puis décroissent lentement. Ce plateau de concentration est lié à la technologie du comprimé à pompe osmotique qui permet de libérer régulièrement le principe actif en supprimant les pics de concentration et en diminuant les variations de concentrations sur 24 heures.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses absorbées.

Les études chez l'animal montrent que la prazosine est fortement métabolisée par déméthylation et conjugaison et excrétée principalement par la bile et les fécès. Les études effectuées chez l'homme semblent indiquer un métabolisme et une excrétion similaires. La biodisponibilité de la prazosine à libération prolongée en une dose unique est de 50 % de celle de prazosine à libération immédiate.

Des données limitées indiquent une diminution de la clairance du produit chez les patients âgés et chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, ces différences n'ont eu aucune traduction clinique. Un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire.

Après ingestion, la membrane semi-perméable biologiquement inerte du comprimé reste intacte pendant le transit intestinal et est éliminé dans les fécès sous forme d'une enveloppe molle insoluble.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de génotoxicité sur le chlorhydrate de prazosine se sont révélées négatives. Les études de toxicité à doses répétées ont montré des modifications au niveau des

testicules (atrophie et nécrose) chez le rat et le chien à des doses de 25 mg/kg/jour (correspondant à respectivement 12 et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme).

Dans les études conventionnelles de fertilité et de toxicité peri- et post-natale menées chez le rat, on observait respectivement une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la taille des portées depuis la naissance jusqu'au sevrage à la forte dose de 75 mg/kg/jour (correspondant à 36 fois la dose maximale chez l'Homme). Ces effets n'étaient pas observés à la dose de 25 mg/kg/jour (correspondant à 12 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme). La prazosine ne s'est pas montrée tératogène chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Oxyde de polyéthylène, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, chlorure de sodium, oxyde de fer rouge, acétate de cellulose, polyéthylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans pour les flacons (P.E.)

3 ans pour les plaquettes (P.V.C./Aluminium)

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

30 comprimés en flacon (Polyéthylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 331 177 5 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 331 178 1 8 : 30 comprimés en flacon (polyéthylène)
- 34009 372 965 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.