



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 26 mars 2007 (JO du 22 avril 2008)

ALPRESS LP 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée

B/ 30 comprimés (CIP : 331 177-5)

B/ 90 comprimés (CIP : 372 965-8)

ALPRESS LP 5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée

B/ 30 comprimés (CIP : 331 172-3)

B/ 90 comprimés (CIP : 372 966-4)

Laboratoire PFIZER

prazosine base

Code ATC : C02CA01 (antihypertenseurs adrénolytiques à action périphérique / alpha bloquants)

Liste I

B/30 : Collectivités, Sécurité Sociale (65%)

B/90 : Sécurité Sociale (65%)

Date de l'AMM (nationale) : 22 juin 1988

Rectificatifs des 13 juillet 2010, 11 juillet 2011 et 26 août 2011, détaillés en annexe.

Motifs de la demande :

- Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine du 7 mai 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé.
- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CONTEXTE DE L'EVALUATION

La prazosine est un alpha-bloquant commercialisé sous deux formes galéniques : l'une à libération immédiate (MINIPRESS) et l'autre à libération prolongée (ALPRESS LP). Ces deux spécialités ont comme indication commune le traitement de l'hypertension artérielle.

La Commission avait attribué un avis favorable à l'inscription d'ALPRESS LP (avis d'inscription du 5 octobre 1988) en raison de :

- la présentation de la prazosine sous une nouvelle forme galénique modifiant la pharmacocinétique et permettant a priori la suppression du pic précoce de concentrations plasmatiques de prazosine, source probable d'effets de première dose (pertes de connaissance brutales parfois prolongées pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique survenant après la dose initiale de prazosine) ;
- et de la persistance des concentrations efficaces sur 24 heures.

La Commission avait ensuite estimé que le service médical rendu par ALPRESS était important (réévaluation - avis du 1^{er} décembre 1999).

Dans son avis de demande de renouvellement d'inscription de MINIPRESS (30 avril 2008), la Commission avait estimé que son service médical rendu était insuffisant en raison de :

- l'absence de démonstration de l'efficacité des alpha-bloquants en morbi-mortalité ;
- de l'exposition à un risque d'hypotension artérielle parfois sévère, surtout en début de traitement ;
- de la nécessité d'instauration progressive du traitement par paliers de 1 semaine ne permettant pas d'obtenir un contrôle rapide de la pression artérielle.

La Commission avait cependant rappelé que « certains experts font état de l'utilisation de la prazosine à libération immédiate (MINIPRESS) dans le cadre de la préparation à la chirurgie du phéochromocytome pour contrôler l'hypertension artérielle péri-opératoire. La Commission avait pris acte de cette utilisation en milieu hospitalier spécialisé. »

Par souci d'équité de traitement entre les spécialités ALPRESS LP et MINIPRESS, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé ont saisi la Commission de la transparence le 7 mai 2011 afin qu'elle réévalue le service médical rendu par les spécialités ALPRESS LP 2,5 et 5 mg.

2. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

2.1. Principe actif

Prazosine base

2.2. Indications

« Hypertension artérielle. »

2.3. Posologie et mode d'administration

« Une prise par jour.

Hypertension artérielle :

La dose moyenne efficace est de 5 mg/jour.

Commencer le traitement par 2,5 mg.

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.

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

2.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« - 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).

- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 14,57 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (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 débiter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase.

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 α -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 α -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.

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. »

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C	Système cardio-vasculaire
C02	Antihypertenseurs
C02C	Agents antiadrénergiques, action périphérique
C02CA	Agents bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques
C02CA01	Prazosine

3.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres vasodilatateurs périphériques alpha-bloquants :

Prazosine à libération immédiate	MINIPRESS 1mg, 5mg (SMR insuffisant)
Urapidil	EUPRESSYL 30mg, 60mg (SMR important)
	MEDIATENSYL 30mg, 60mg (SMR important)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments antihypertenseurs indiqués en première intention.

4. RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 5 octobre 1988 (inscription)

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

« Il s'agit de la première spécialité à bénéficier d'une innovation galénique sous la forme de comprimé osmotique. Ce système qui permet une diffusion continue du principe actif, modifie complètement la pharmacocinétique du MINIPRESS classique :

- suppression du pic précoce de concentration (source probable des effets de première dose)
- montée en charge donnant des concentrations mesurables de prazosine au bout de quelques heures et persistance des concentrations efficaces sur 24 heures. Les modifications permettent l'administration du produit en prise unique, à une posologie de 2,5 à 5 mg.

Il s'agit donc d'un complément de gamme justifié qui apporte une amélioration de service médical rendu en termes d'efficacité et de tolérance. »

Avis de la Commission du 12 février 1992 (renouvellement d'inscription)

Avis de la Commission du 18 janvier 1995 (renouvellement d'inscription)

Avis de la Commission du 3 juin 1998 (renouvellement d'inscription)

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la Commission du 1^{er} décembre 1999 (Réévaluation du SMR)

Service médical rendu important.

Avis de la Commission du 20 février 2002 (renouvellement d'inscription)

Avis de la Commission du 19 décembre 2007 (renouvellement d'inscription)

Service médical rendu important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

5. DONNEES D'UTILISATION

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) les spécialités ALPRESS L.P 2,5 mg et 5 mg ont fait l'objet de 115 000 prescriptions, principalement dans l'indication « hypertension essentielle primitive » (95%).

6. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis le précédent avis de la Commission¹ (avis de renouvellement d'inscription du 19 décembre 2007) et suite à la saisine de la Commission par la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique.

Des données issues du dossier d'AMM sur l'effet d'une dose de prazosine à libération prolongée versus libération immédiate sur la pression artérielle ont été fournies par le laboratoire.

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence des modifications de RCP ont été réalisées, concernant les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments » et « effets indésirables ».

6.1. Efficacité

Des données issues du dossier d'AMM ont été fournies, notamment des résultats cliniques recueillis au cours d'études pharmacocinétiques chez le sujet insuffisant rénal hypertendu d'une part et chez le sujet âgé hypertendu d'autre part après une prise unique de prazosine à libération prolongée (2,5 mg) ou prazosine à libération immédiate (0,5 mg). Des données hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque) ont été recueillies pendant 24 heures.

Sujets insuffisants rénaux

Des données tensionnelles (pression artérielle systolique et diastolique, fréquence cardiaque, en positions couchée et debout) ont été recueillies chez 9 patients. L'aire sous la courbe, l'efficacité maximale observée et le délai d'obtention de l'effet maximal de chacun de ces paramètres ont été déterminés pour chaque forme galénique. A noter que les valeurs mentionnées dans le tableau sont vraisemblablement issues d'un calcul effectué sur un "profil" artificiel reliant la moyenne des valeurs relevées temps par temps et non d'une moyenne des profils individuels des 9 patients car ni l'écart-type ni l'écart à la moyenne n'est mentionné (Tableau 1). Cette modalité de calcul, si elle a été utilisée, lisse fortement les disparités interpatients.

Tableau 1. Valeurs de l'aire sous la courbe, efficacité observée maximale et délai d'obtention de cette efficacité pour chaque forme galénique.

N=9 patients		Aire sous la courbe		Efficacité observée maximale mmHg ou batt/min		Délai d'obtention de l'efficacité maximale heures	
Position	Items	Prazosine libération immédiate	Prazosine libération prolongée	Prazosine libération immédiate	Prazosine libération prolongée	Prazosine libération immédiate	Prazosine libération prolongée
couchée	PAS	7834	7647	-27,8	-26,3	6,6	7,4
	PAD	4604	4367	-19	-16,6	6,4	9,2
	FC	3882	3909	+13,2	+16,6	11,4	10,8
debout	PAS	7696	7520	-37,2	-34,4	13,7	11,2
	PAD	4661	4327	-12,3	-16,2	6,6	12,9
	FC	4364	4429	+12,8	+15,2	6,8	16,9

A titre descriptif, il semble que pour la pression artérielle diastolique en position debout, l'effet observé maximal soit plus important et survienne plus tardivement avec la forme à

1 Avis de renouvellement d'inscription des spécialités ALPRESS L.P 2,5 et 5 mg du 19 décembre 2007.

libération prolongée qu'avec la forme à libération immédiate. Concernant la pression artérielle systolique, il ne semble pas y avoir de différence importante en termes d'effet maximal observé ni de délai d'apparition entre les deux formulations.

Pour la fréquence cardiaque, il semble que l'effet maximal observé soit plus faible et survienne plus précocement avec la forme à libération immédiate qu'avec la forme à libération prolongée, mais aucune différence ne ressort de manière nette au niveau des aires sous la courbe, méthode censée intégrer les effets sur la totalité du cycle de mesures.

Que ce soit pour la PAD, la PAS ou la FC, la mesure de l'effet maximal, plus marqueur intermédiaire que marqueur de substitution dans ce contexte d'étude de phase II, ne permet toutefois pas d'extrapoler l'efficacité en clinique, à long terme.

Sujets âgés

L'étude pharmacocinétique à partir de laquelle ont été recueillis les résultats cliniques présentés ci-dessous comprenait 22 patients. Des données tensionnelles ont été mesurées après administration d'une dose unique de prazosine à libération prolongée 2,5 mg ou de prazosine à libération immédiate 0,5 mg (Tableau 2).

Tableau 2. Variations des valeurs des pressions artérielles diastoliques, systoliques et de la fréquence cardiaque pour les deux formes galéniques.

	PAD (mm)	PAS (mm)	FC (batt/min)
Prazosine libération immédiate	-13,4 ± 2,9	-15,6 ± 5,3	+2,1 ± 2,2
Prazosine libération prolongée	-17,5 ± 3,5	-28,6 ± 6,3	+0,1 ± 2,2

A titre descriptif, il semble que l'écart entre la pression artérielle systolique moyenne et la pression artérielle diastolique moyenne soit plus faible pour la forme à libération immédiate que pour la forme à libération prolongée. La baisse de PAD dans le groupe prazosine à libération prolongée est plus élevée que la baisse de PAS dans le groupe prazosine à libération immédiate. Cette différence est sans doute liée à la relation effet-dose (2,5 mg versus 0,5 mg). Il est également plausible que ces divergences soient liées à des biais de mesures ou à des perdus de vue, voire à des différences de nombre de sujets dans les calculs.

En conclusion, les données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de la prazosine en termes de pression artérielle en fonction du temps sont succinctes et présentent des limites :

- les résultats présentés sont issus de données groupées ne permettant pas d'obtenir des profils individuels (analyse chez les sujets insuffisants rénaux)
- aucun calcul statistique n'a été fourni.

Au vu des données développées ci-dessus, il semblerait que la forme à libération immédiate induit un effet maximal plus précocement (pic) que la forme à libération prolongée, pour laquelle le délai de survenue est retardé. Cependant, si les différences pharmacocinétiques sont claires, avec un écrêtement du pic de concentration et une libération plus longue pour la forme osmotique par rapport à la forme immédiate, il n'est pas possible, au vu des données disponibles, de conclure avec un niveau de preuve acceptable, à une transposition directe de ces différences de profil de concentration, sur le profil d'effet pharmacodynamique en termes de pression artérielle et encore moins en termes d'efficacité thérapeutique.

Concernant leur place dans la stratégie thérapeutique, les alpha-bloquants ne doivent être utilisés qu'après avoir envisagé toutes les alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Dans ce contexte, les alpha-bloquants peuvent être utilisés au plus tôt en 3^e intention en association chez certains patients insuffisamment contrôlés^{2,3}.

6.2. Effets indésirables

6.2.1 Hypotension orthostatique

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus gênant avec l'utilisation de la prazosine est la survenue d'une hypotension orthostatique (avis d'expert). Le RCP d'ALPRESS LP mentionne qu'« 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. » Cette hypotension orthostatique pousse à favoriser la forme à libération prolongée (ALPRESS plutôt que MINIPRESS) (avis d'expert).

A noter que le schéma posologique d'ALPRESS à l'instauration du traitement ne nécessite pas, comme avec MINIPRESS, d'augmentation très progressive par paliers ni de surveillance médicale « attentive » à l'instauration.

6.2.2 Modifications de RCP depuis la précédente évaluation (cf Annexe)

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence, des modifications de RCP ont été réalisées, concernant les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments » et « effets indésirables ».

6.3. Conclusion

Les alpha-bloquants n'ont pas démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaires.

Les effets indésirables à type d'hypotension en début de traitement sont occasionnels avec ALPRESS LP et ne nécessitent pas d'augmentation des doses par paliers, ni de surveillance médicale attentive du patient à l'instauration du traitement.

2 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". Journal of Hypertension 2009 ;27:2121-2158.

3 Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehs092

7. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

7.1. Service médical rendu :

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire susceptible d'entraîner des complications, voire d'engager le pronostic vital du patient à terme.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Les alpha-bloquants ne doivent être utilisés qu'après avoir envisagé toutes les alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaires. Dans ce contexte, les alpha-bloquants peuvent être utilisés en association chez certains patients insuffisamment contrôlés^{4,5}.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités ALPRESS LP 2,5 mg et 5 mg **reste important**.

7.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{6,7}

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires (en termes de morbi-mortalité). Ces classes sont à privilégier (recommandations internationales) pour l'initiation et le maintien d'un traitement antihypertenseur, en monothérapie ou en association.

Les alpha-bloquants ne doivent être utilisés qu'après avoir envisagé toutes les alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaires. Dans ce contexte, les alpha-bloquants peuvent être utilisés au plus tôt en 3^e intention en association chez certains patients insuffisamment contrôlés.

Néanmoins les recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle (HAS, 2005) sont en cours d'actualisation. La place des différents traitements antihypertenseurs pourrait être modifiée, notamment celle des alpha-bloquants.

7.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

4 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". Journal of Hypertension 2009 ;27:2121-2158.

5 Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehs092

6 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". Journal of Hypertension 2009 ;27:2121-2158.

7 Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehs092

Annexe 1 : Tableau comparatif des RCP (ampliatiions d'AMM du 13 juillet 2010, 11 juillet 2011 et 26 août 2011)

Ancien RCP	Nouveau RCP
4.4. Mises en Garde et Précautions Particulières d'Emploi -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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).	4.4. Mises en Garde et Précautions Particulières d'Emploi -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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <i>L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (par exemple: sildenafil, tadalafil, vardenafil) et de MINIPRESS 1 mg, comprimé sécable 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 débiter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase.</i> <i>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 α-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 α-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.</i>

	Pathologie digestive <i>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.</i> Information du patient <i>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.</i>
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations à prendre en compte : -Antidépresseurs imipraminiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). -Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations déconseillées - <i>Antihypertenseurs alpha-bloquants</i> <i>Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.</i> - <i>Alpha-bloquants à visée urologique</i> <i>Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.</i> Associations à prendre en compte - <i>Dérivés nitrés et apparentés, neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, amifostine</i> <i>Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</i> - <i>Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants</i> <i>Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension</i>

-Neuroleptiques effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). En cas d'utilisation d'anesthésiques généraux, tenir compte d'une majoration des effets sur la pression artérielle. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi -Antagonistes du calcium Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique. Recherche d'hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament α1-bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci). -Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.	orthostatique. - Anesthésiques généraux En cas d'utilisation d'anesthésiques généraux, tenir compte d'une majoration des effets sur la pression artérielle. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi - Baclofène Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de la prazosine si nécessaire. - Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (exemple : sildénafil, tadalafil, vardenafil), (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.
4.8 Effets Indésirables Les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive : - Asthénie, - Vertiges, sueurs, Hypotension orthostatique, accompagnée exceptionnellement de perte de connaissance, - Oedème des membres inférieurs, - Céphalées, acouphène, somnolence, troubles visuels, paresthésies, - Tachycardie, - Nausées, vomissements, constipation, diarrhée, épigastralgies, bouche sèche, - Congestion nasale ou oculaire, épistaxis, - Impuissance, priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire, - Rash, prurit,	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 Gélinau) associée à un traitement

- Réaction positive aux anticorps antinucléaires, - Arthralgie. L'aggravation d'une narcolepsie préexistante (maladie de Gélineau) associée à un traitement par la prazosine a été décrite dans la littérature.	<i>par la prazosine a été décrite dans la littérature</i> <i>-Affections gastro-intestinales: nausées, vomissements, constipation, diarrhée, épigastalgies, bouche sèche</i> <i>-Affections de la sphère ORL et ophtalmiques: congestion nasale ou oculaire, épistaxis</i> <i>-Affections de rein et des voies urinaires: priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire</i> <i>-Affections des organes de la reproduction et du sein: impuissance, gynécomastie</i> <i>-Affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie</i> <i>-Investigations: réaction positive aux anticorps antinucléaires</i>
---	--