

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-TERAZOSIN**

Comprimés de térazosine, Norme Teva

1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg

Térazosine (sous forme de chlorhydrate)

Antihypertenseur

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 19 décembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 174788

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS SECONDAIRES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ	21
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

TEVA-TERAZOSIN
Comprimés de chlorhydrate de térazosine
Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 1 mg	Amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc
	Comprimé / 2 mg	AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc
	Comprimé / 5 mg	AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc
	Comprimé / 10 mg	AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension légère ou modérée;

- le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique.

Hypertension

Selon les besoins du patient, TEVA-TERAZOSIN est employé dans le cadre d'un traitement général en association avec un diurétique thiazidique et/ou d'autres antihypertenseurs, afin d'obtenir une réponse adéquate. On peut cependant l'administrer en monothérapie dans le cas des patients chez qui les autres médicaments ont causé des effets secondaires ou se sont révélés inadéquats.

Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

Le début d'action de TEVA-TERAZOSIN est rapide et on a observé une augmentation du débit urinaire maximal et une atténuation des symptômes après deux semaines de traitement. L'effet de ces variables s'est maintenu tout au long de l'étude (18 mois). TEVA-TERAZOSIN ne retarde ni n'arrête l'évolution de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Ses effets à long terme sur la fréquence des interventions chirurgicales, de l'obstruction urinaire aiguë ou des autres complications secondaires à l'HBP ne sont pas encore connus.

Un certain nombre d'états cliniques peuvent ressembler à une HBP symptomatique (notamment rétrécissement de l'urètre, rétrécissement du col de la vessie, calculs vésicaux, dysfonctionnement urinaire d'origine neurogène secondaire au diabète ou au parkinsonisme, etc.). On doit donc s'assurer que ces affections ne sont pas mises en cause avant d'instaurer le traitement par TEVA-TERAZOSIN.

Enfants (< 18 ans) :

TEVA-TERAZOSIN n'a pas été étudié chez les enfants, aussi son emploi n'est-il pas recommandé chez les patients de cet âge.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les bienfaits de TEVA-TERAZOSIN peuvent être limités chez les patients de plus de 75 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine), à ses analogues, aux ingrédients entrant dans la composition de cette préparation ou aux constituants du contenant.

Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les patients qui ont des antécédents de syncope mictionnelle ne doivent pas recevoir TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Syncope et « effet de la première dose »**.

Genéralités

TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) ne modifie en rien l'évolution naturelle de l'HBP. Le médicament ne retarde ni n'arrête l'évolution de l'HBP. Il n'augmente pas le débit urinaire suffisamment pour réduire de façon significative le volume urinaire résiduel. Cependant, on a observé une réduction significative du volume résiduel moyen chez des patients dont les volumes résiduels de départ étaient supérieurs à 50 mL. Les patients peuvent continuer à présenter des risques de rétention urinaire ou d'autres complications de l'HBP pendant le traitement par TEVA-TERAZOSIN.

Cancer de la prostate

Étant donné que le cancer de la prostate et l'HBP ont de nombreux symptômes en commun et que ces deux maladies coexistent fréquemment, il faut examiner le patient chez qui l'on soupçonne une HBP avant d'entreprendre le traitement par TEVA-TERAZOSIN pour s'assurer qu'il ne souffre pas d'un cancer de la prostate.

Carcinogénèse, mutagenèse

Les études ont démontré que le chlorhydrate de térazosine était dépourvu de pouvoir mutagène tant *in vivo* qu'*in vitro*.

Ajouté pendant deux ans à la nourriture de rats à raison de 8, de 40 et de 250 mg/kg/jour, le chlorhydrate de térazosine a été associé à une augmentation statistiquement significative des tumeurs bénignes de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 250 mg/kg/jour. Les rates n'étaient pas affectées. Le chlorhydrate de térazosine ne s'est pas révélé cancérigène chez les souris ayant reçu une dose maximale tolérée de 32 mg/kg/jour dans leur alimentation pendant deux ans.

Appareil cardiovasculaire

Syncope et « effet de la première dose »

Le chlorhydrate de térazosine peut provoquer une hypotension marquée, surtout une hypotension orthostatique, et une syncope en association avec la ou les premières doses. Un effet semblable peut se produire si le traitement est instauré de nouveau après avoir été interrompu pendant une période équivalent à plus de quelques doses. Des cas de syncope ont également été associés à une augmentation rapide de la posologie ou à l'ajout d'un autre antihypertenseur dans le traitement de patients prenant déjà des doses élevées de TEVA-TERAZOSIN.

On croit que la syncope est due à une hypotension orthostatique excessive, bien que parfois la syncope soit précédée d'une crise de tachycardie supraventriculaire grave avec une fréquence cardiaque de 120 à 160 battements par minute.

Dans les études portant sur le chlorhydrate de térazosine, la fréquence de la syncope était d'environ 1 % chez les patients hypertendus et de 0,7 % chez les patients atteints d'HBP.

On peut réduire les risques de syncope ou d'hypotension excessive en limitant la première dose de chlorhydrate de térazosine à 1 mg et en l'administrant au coucher, en augmentant lentement la posologie et en ajoutant avec prudence un nouvel antihypertenseur au traitement du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On doit avertir les patients des risques de syncope et d'hypotension orthostatique et leur recommander d'éviter de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches dangereuses dans les 12 heures qui suivent l'administration de la première dose de TEVA-TERAZOSIN, après l'augmentation de la posologie et à la reprise du traitement après une interruption. On doit les prévenir d'éviter toute situation où ils pourraient se blesser s'ils avaient une syncope.

En cas de syncope, il faut allonger le patient et prendre, au besoin, des mesures visant à soutenir les fonctions vitales.

On ne doit pas administrer de chlorhydrate de térazosine aux patients qui ont des antécédents de syncope mictionnelle.

L'administration concomitante de TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) et de vérapamil aux hypertendus peut entraîner de l'hypotension symptomatique et parfois même de la tachycardie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau II).

Emploi avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des inhibiteurs de la PDE5, comme le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil, en concomitance avec des alphabloquants. En effet, les inhibiteurs de la PDE5 et les alphabloquants adrénergiques sont tous deux des vasodilatateurs dotés d'effets hypotenseurs. Or lorsque plusieurs vasodilatateurs sont utilisés en concomitance, leurs effets sur la tension artérielle peuvent être additifs. Chez certains patients, l'utilisation concomitante de ces deux classes de médicament peut entraîner une chute significative de la tension artérielle, causant ainsi une hypotension symptomatique. Des cas d'hypotension ont d'ailleurs été signalés chez des sujets ayant reçu du chlorhydrate de térazosine en concomitance avec un inhibiteur de la PDE5 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les points suivants sont à prendre en considération :

- Avant de commencer l'administration d'un inhibiteur de la PDE5 chez un patient sous alphabloquants, on doit s'assurer de la stabilité de son état. Les patients qui présentent une instabilité hémodynamique sous alphabloquants seuls sont davantage exposés au risque d'hypotension symptomatique en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE5.
- Le traitement par un inhibiteur de la PDE5 chez un patient stable sous alphabloquants doit commencer à la plus faible dose.
- D'autres facteurs peuvent avoir une incidence défavorable sur l'innocuité d'un traitement conjoint par inhibiteur de la PDE5 et alphabloquant, par exemple une diminution du volume intravasculaire ou l'administration d'un autre traitement antihypertenseur.

Hypotension orthostatique

La syncope est l'effet orthostatique le plus grave du chlorhydrate de térazosine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Syncope et « effet de la première dose »**); cependant, d'autres symptômes d'une baisse de la tension artérielle, comme les étourdissements, la sensation de tête légère et les palpitations, sont plus courants. En effet, dans les études cliniques portant sur l'hypertension, 28 % des patients ont présenté un ou plusieurs de ces symptômes. Dans les études cliniques portant sur l'HBP, 21 % des patients ont ressenti un seul ou plusieurs des symptômes suivants : étourdissements, hypotension, hypotension orthostatique, syncope et vertiges. On doit informer les patients de se coucher dès l'apparition de ces symptômes et d'attendre quelques minutes avant de se relever afin d'éviter qu'ils ne réapparaissent.

On doit porter une attention particulière aux patients chez qui ces symptômes peuvent présenter un problème au travail.

Il est reconnu que les effets orthostatiques du chlorhydrate de térazosine sont plus marqués peu de temps après l'administration, même dans un traitement au long cours.

Cedème périphérique

Le traitement par la térazosine peut entraîner une rétention liquidienne et donc un gain pondéral. Dans des études comparatives avec placebo, les hommes et les femmes ayant reçu le chlorhydrate de térazosine en monothérapie ont pris en moyenne 0,8 et 1 kg, respectivement, alors que les sujets ayant reçu un placebo ont perdu 0,1 et 0,5 kg, respectivement. Ces différences sont significatives.

Appareil génito-urinaire

Maladies concomitantes

TEVA-TERAZOSIN ne doit pas être prescrit aux patients qui souffrent d'HBP symptomatique et qui présentent 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 d'intervention chirurgicale à la prostate, prostatite fibreuse ou granulomateuse chronique, rétrécissement urétral, antécédents d'irradiation pelvienne, calculs prostatiques, hypertrophie du lobe médian de la prostate, calculs vésicaux, antécédents récents d'épididymite, hématurie macroscopique, dysfonctionnement urinaire d'origine neurogène (diabète sucré, parkinsonisme, vessie neurogène non inhibée, etc.), hydronéphrose, cancer de la prostate, insuffisance hépatique ou rénale significative sur le plan clinique (créatinine sérique > 2 mg/dL ou transaminase glutamique oxaloacétique sérique SGOT [AST] > 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale ou taux équivalent sur l'échelle internationale).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Emploi en présence d'insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune information sur l'utilisation du chlorhydrate de térazosine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Considérations périopéatoires

Chirurgie de la cataracte

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropéatoire (IFIS) ont été observés au cours de chirurgies de la cataracte chez des patients qui recevaient ou qui avaient déjà reçu des α_1 -bloquants. Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réponse aux courants de l'irrigation, un myosis progressif peropéatoire malgré une dilatation préalable par un mydriatique standard et par un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le chirurgien ophtalmologiste doit donc être prêt à modifier sa technique chirurgicale au besoin, par exemple en faisant usage de rétracteurs d'iris à crochet, d'anneaux de dilatation de l'iris ou de substances visco-élastiques. L'interruption de l'administration des α_1 -bloquants avant la chirurgie de la cataracte n'ont pas été établis ne semble pas améliorer cette situation.

Fonction rénale

Les patients à qui l'on administre de la térazosine et qui souffrent d'insuffisance rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Quelques études de la pharmacocinétique de ce médicament dans lesquelles on administrait de faibles doses (1 mg) n'ont révélé aucune différence entre les patients présentant une insuffisance rénale et ceux dont la fonction rénale était normale. Environ 40 % de la dose de térazosine prise *per os* sont excrétés par les reins sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

Sensibilité/Résistance

Réactions anaphylactoïdes

De rares cas de réactions anaphylactoïdes telles que spasme du larynx et/ou œdème de Quincke (angio-œdème) aux lèvres, à la langue ou au pharynx ont été signalées chez des patients recevant du chlorhydrate de térazosine (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Le cas échéant, il faut immédiatement cesser le traitement par TEVA-TERAZOSIN, prendre les mesures appropriées et surveiller l'état du patient jusqu'à la résolution complète et durable des signes et des symptômes.

Fonction sexuelle/reproduction

On a étudié les effets du chlorhydrate de térazosine sur la fécondité en administrant, au cours d'une étude normale de fécondité et de reproduction, des doses de 8, de 30 et de 120 mg/kg/jour par voie orale à des rats et à des rates. Quatre des 20 rats ayant reçu 30 mg/kg et cinq des 19 rats ayant reçu 120 mg/kg n'ont pu engendrer de descendance. Le poids et la morphologie des testicules n'étaient pas altérés par le traitement. Des frottis vaginaux effectués chez les femelles accouplées aux rats à qui l'on avait donné 30 et 120 mg/kg contenaient moins de sperme que les frottis prélevés chez les rates accouplées aux rats témoins; on a pu établir une bonne corrélation entre la numération des spermatozoïdes et la gestation.

L'administration de chlorhydrate de térazosine par voie orale pendant une année ou deux a entraîné une augmentation statistiquement significative de la fréquence des cas d'atrophie testiculaire chez les rats ayant été exposés à des doses de 40 ou de 250 mg/kg/jour, mais non chez les rats ayant été exposés à la dose de 8 mg/kg/jour. On a également observé une atrophie testiculaire chez les chiens ayant reçu 300 mg/kg/jour pendant trois mois, mais non chez ceux qui avaient reçu 20 mg/kg/jour pendant un an.

Populations et cas particuliers

Grossesse

On n'a pas établi l'innocuité de TEVA-TERAZOSIN au cours de la grossesse. On ne recommande donc pas son administration à la femme enceinte, à moins que les bienfaits possibles ne justifient les risques que courent la mère et son fœtus.

On n'a noté aucun effet tératogène dans les études sur des animaux. Au cours d'études portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, un nombre significativement plus grand de rats dont les mères avaient reçu 120 mg/kg/jour sont morts dans les trois semaines suivant leur naissance que dans le groupe témoin.

Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate de térazosine est excrété dans le lait maternel. Étant donné la possibilité d'effets secondaires chez les bébés allaités, on doit envisager une autre méthode d'alimentation pour les nourrissons dont la mère doit absolument prendre ce médicament.

Enfants (< 18 ans)

L'administration de TEVA-TERAZOSIN n'est pas recommandée chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies dans cette population

Personnes âgées (> 65 ans)

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on administre TEVA-TERAZOSIN à des patients âgés, en raison du risque d'hypotension orthostatique. On a observé que plus les patients qui reçoivent ce médicament sont âgés, plus la fréquence des étourdissements, de vue brouillée et de syncope a tendance à augmenter. Le traitement par le chlorhydrate de térazosine peut avoir des bienfaits limités chez les patients de plus de 75 ans.

Épreuves de laboratoire

L'administration à long terme (six mois ou plus) de chlorhydrate de térazosine n'a entraîné aucune modification significative sur le plan clinique dans les résultats de la mesure des paramètres suivants : glycémie, acide urique, créatinine, azote uréique du sang, fonction hépatique et électrolytes.

On a observé une baisse légère, mais statistiquement significative, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, des globules blancs, des protéines totales et de l'albumine dans des essais cliniques comparatifs. De tels résultats laissent croire à une hémodilution. Le traitement par le chlorhydrate de térazosine pendant des périodes pouvant atteindre 24 mois n'a entraîné aucun effet significatif sur les taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Hypertension

On a calculé la fréquence des réactions secondaires d'après des essais cliniques menés chez 1986 patients hypertendus recevant du chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments.

L'effet secondaire le plus grave a été la syncope, qui est survenue chez environ 1 % des patients traités par le chlorhydrate de térazosine.

Les effets secondaires les plus courants sont les étourdissements (18,9 %), les céphalées (14,1 %), l'asthénie (11 %), la somnolence (4,8 %), la congestion nasale (4,6 %) et les palpitations (4,6 %).

Les effets secondaires les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement par le chlorhydrate de térazosine sont les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,1 %) et les céphalées (1,8 %).

Hypertrophie bénigne de la prostate

Dans des études cliniques portant sur 1171 patients atteints d'HBP, une syncope a été signalée chez 0,7 % des patients traités par le chlorhydrate de térazosine.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Effets indésirables fréquents (> 1 %)

Hypertension

Le **tableau I** dresse la liste des effets indésirables les plus fréquents ayant été observés chez $\geq 1\%$ des hypertendus sous chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en traitement d'association.

Tableau I	
Effets indésirables observés lors d'essais cliniques menés chez des hypertendus recevant du chlorhydrate de térazosine seul ou en traitement d'association	
	Chlorhydrate de térazosine n = 1986 (%)
Organisme entier	
Céphalées	14,1
Asthénie	11,0
Œdème périphérique	3,6
Douleur thoracique	2,2
Douleur abdominale	1,5
Œdème	1,3
Enflure du visage	1,0
Appareil cardiovasculaire	
Palpitations	4,6
Tachycardie	2,9
Syncope	1,0
Appareil digestif	
Nausées	3,9
Xérostomie	1,7
Diarrhée	1,3
Système nerveux	
Étourdissements	18,9
Somnolence	4,8
Nervosité	2,2
Paresthésie	1,5
Insomnie	1,2

Appareil respiratoire	
Congestion nasale	4,6
Dyspnée	2,8
Rhinite	1,2
Peau et annexes cutanées	
Transpiration	1,1
Organes des sens	
Vue brouillée	1,4
Troubles oculaires	1,2
Appareil génito-urinaire	
Impuissance	1,1
Effets divers	
Douleur dans les membres	1,8

Hyperplasie bénigne de la prostate

Les effets secondaires ayant été observés le plus fréquemment ($\geq 1\%$) chez les 1171 patients souffrant d'HBP ayant participé aux essais cliniques contrôlés et aux essais cliniques non contrôlés étaient les suivants : étourdissements (14,0 %), asthénie (9,0 %), céphalées (6,4 %), somnolence (4,5 %), hypotension orthostatique (3,8 %), impuissance (3,5 %), infections urinaires (3,1 %), pharyngite (2,7 %), dyspnée (2,5 %), rhinite (2,2 %), dysurie (2,0 %), dorsalgie (1,8 %), nausées (1,8 %), syndrome pseudo-grippal (1,7 %), éruptions cutanées (1,7 %), sinusite (1,7 %), hypotension (1,5 %), douleurs thoraciques (1,5 %), vertiges (1,3 %), dyspepsie (1,1 %), diarrhée (1,0 %), palpitations (1,0 %), douleurs abdominales (1,0 %) et amblyopie (1,0 %).

Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés dans les essais cliniques

Hypertension

Les effets secondaires qui suivent ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Ces effets sont classés par ordre décroissant de fréquence dans leur catégorie.

Organisme entier : Dorsalgie, gain de poids, réactions allergiques, malaises.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension orthostatique, angine de poitrine, arythmies, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, hypotension (parfois grave), migraine.

Appareil digestif : Dyspepsie, vomissements, anorexie, gastrite, dysfonctionnement de la fonction hépatique, ictère.

Système nerveux : Troubles de la coordination, rêves inhabituels, confusion, troubles de l'élocution, tremblements, vertiges, convulsions, dépression.

Appareil respiratoire : Sinusite, symptômes du rhume, pharyngite, asthme, accentuation de la toux, spasme du larynx.

Peau et annexes cutanées : Prurit, éruptions cutanées, photosensibilité.

Organes des sens : Acouphène, altération du goût.

Appareil génito-urinaire : Pollakiurie, dysurie.

Effets divers : Hypokaliémie, hypophosphatémie, diminution de la libido.

Hyperplasie bénigne de la prostate

Appareil cardiovasculaire	Syncope, tachycardie
Troubles métaboliques et nutritionnels	Œdème périphérique, gain pondéral
Système nerveux	Diminution de la libido

Effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance

Organisme entier	Des cas de fièvre, de cervicalgie et scapulalgie, d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke et d'hypersensibilité ont été signalés.
Appareil cardiovasculaire	Des cas de vasodilatation et de fibrillation auriculaire ont été signalés.
Appareil digestif	Constipation et flatulence
Système nerveux	Anxiété
Appareil respiratoire	Bronchite, épistaxis et symptômes grippaux
Organes des sens	Conjonctivite
Appareil génito-urinaire	Priapisme, infection des voies urinaires et, principalement chez les femmes ménopausées, incontinence urinaire
Appareil locomoteur	Arthralgie, arthrite, troubles articulaires et myalgie
Système hématopoïétique	Des cas de thrombocytopénie ont été signalés.
Troubles métaboliques et nutritionnels	Goutte

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropérateur (IFIS) — variante du syndrome de pupille étroite — ont été observés au cours de chirurgies de la cataracte chez des patients sous alpha₁-bloquants.

Interactions médicament-médicament

Le tableau II ci-après présente une liste d'interactions médicamenteuses possibles en raison d'effets pharmacocinétiques.

Tableau II			
Interactions médicamenteuses potentielles associées au chlorhydrate de térazosine			
Médicament administré en concomitance	Référence	Effet	Commentaire clinique
Vérapamil	P/EC	Élévation significative de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} du chlorhydrate de térazosine chez des patients hypertendus. Absence de modification de la pharmacocinétique du vérapamil.	Des cas d'hypotension symptomatique, et parfois même de tachycardie, ont été observés. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque chlorhydrate de tamsulosine et vérapamil sont administrés en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs de la PDE5 p. ex. sildénafil, vardénafil et tadalafil	P/EC	Des cas d'hypotension ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de la PDE5 et de chlorhydrate de térazosine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Hypotension symptomatique.

Abréviations : EC = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; P = Interaction potentielle

Au cours d'essais contrôlés, on a ajouté du chlorhydrate de térazosine à des diurétiques et à plusieurs bêtabloquants; exception faite des effets antihypertenseurs additifs, aucune interaction imprévue n'a été observée. On a en outre administré du chlorhydrate de térazosine à des patients suivant divers types de traitements concomitants. Bien que ces études n'aient pas porté

précisément sur les interactions, on n'en a remarqué aucune. Le chlorhydrate de térazosine a été utilisé chez au moins 50 patients recevant l'un ou l'autre type de médicaments suivants : 1) analgésiques/anti-inflammatoires (acétaminophène, acide acétylsalicylique, codéine, ibuprofène, indométacine); 2) antibiotiques (érythromycine, sulfaméthoxazole/triméthoprimine); 3) anticholinergiques/sympathomimétiques (chlorhydrate de phényléphrine, chlorhydrate de phénylpropanolamine, chlorhydrate de pseudoéphédrine); 4) médicaments antigoutteux (allopurinol); 5) antihistaminiques (chlorphéniramine); 6) médicaments cardiovasculaires (aténolol, hydrochlorothiazide, méthyclothiazide, propranolol); 7) corticostéroïdes; 8) médicaments gastro-intestinaux (antiacides); 9) hypoglycémifiants; 10) sédatifs et tranquillisants (diazépam).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension

Il convient d'adapter la dose et l'intervalle posologique (12 – 24 heures) de TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) à la réponse de la tension artérielle du patient.

Lorsqu'on ajoute TEVA-TERAZOSIN à un traitement antihypertenseur déjà en cours, il faut surveiller étroitement l'état du patient au cas où l'hypotension apparaîtrait. Si l'on ajoute un diurétique ou un autre antihypertenseur à TEVA-TERAZOSIN, il peut être nécessaire de réduire la posologie de TEVA-TERAZOSIN, puis de l'augmenter de nouveau avec prudence.

Hyperplasie bénigne de la prostate

La dose de TEVA-TERAZOSIN doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle du patient.

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Dose initiale

La dose initiale de TEVA-TERAZOSIN, qui en aucun cas ne doit être dépassée, est de 1 mg de térazosine au coucher pour tous les patients. On doit observer scrupuleusement cette règle afin de réduire au minimum les risques d'hypotension aiguë.

Doses subséquentes

On peut augmenter graduellement la dose jusqu'à ce qu'on atteigne la tension artérielle désirée. L'éventail des doses varie habituellement entre 1 et 5 mg une fois par jour. Toutefois, certains patients peuvent prendre jusqu'à 20 mg par jour, soit la dose quotidienne maximale recommandée.

On doit mesurer la tension artérielle à la fin de l'intervalle posologique pour s'assurer que l'hypertension est bien maîtrisée. Il est parfois utile de mesurer la tension de deux à trois heures après la prise du médicament pour voir si les réponses maximale et minimale sont similaires et pour évaluer les symptômes.

Si la réponse à TEVA-TERAZOSIN a diminué substantiellement au bout de 24 heures, on peut tenter d'administrer une dose plus élevée ou adopter une posologie biquotidienne. La posologie biquotidienne peut également être retenue lorsque des effets secondaires, comme les étourdissements, les palpitations ou l'hypotension orthostatique, apparaissent deux ou trois heures après la prise du médicament.

Hypertrophie bénigne de la prostate

La dose de TEVA-TERAZOSIN doit être ajustée en fonction de la réponse particulière du patient.

Dose initiale

La dose initiale de TEVA-TERAZOSIN, qui en aucun cas ne doit être dépassée au cours de la première semaine, est de 1 mg de térazosine au coucher pour tous les patients. On doit observer scrupuleusement cette règle afin de réduire au minimum les risques d'hypotension aiguë.

Doses subséquentes

La dose doit être augmentée de façon graduelle, à intervalles d'une semaine, et portée à 2, à 5 ou à 10 mg une fois par jour jusqu'à ce que les symptômes soient atténués et (ou) le débit urinaire augmenté comme voulu. Des doses d'entretien de 5 à 10 mg une fois par jour sont habituellement nécessaires pour obtenir une réponse clinique. La durée du traitement et la posologie doivent être soigneusement ajustées. Il peut falloir 4 semaines de traitement par TEVA-TERAZOSIN avant que n'apparaisse une amélioration statistiquement significative de la valeur des paramètres objectifs portant sur le débit urinaire maximal. On peut observer une atténuation des symptômes en seulement 2 semaines, mais cela peut prendre 6 semaines et plus. Certains patients risquent de ne bénéficier d'aucune réponse clinique en dépit d'un ajustement approprié de la posologie. Une réévaluation complète de l'état du patient doit être entreprise après 18 mois de traitement.

À la suite de l'administration de la dose maximale recommandée de TEVA-TERAZOSIN, on doit interrompre le traitement si l'accroissement du débit urinaire n'est pas significatif sur le plan clinique par rapport aux valeurs de départ ou si l'amélioration des scores de l'*American Urology Association* (AUA) ne se traduit pas par une augmentation de la qualité de vie. Le traitement par TEVA-TERAZOSIN doit également être interrompu si les effets secondaires sont plus incommodants que les symptômes de l'HBP, ou si le patient présente une complication urinaire pendant le traitement.

Doses oubliées

Après une interruption de quelques jours ou plus, le traitement par TEVA-TERAZOSIN doit être repris à partir de la dose initiale.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dans les cas d'hypotension consécutive à l'administration TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine), il est impératif d'assurer le maintien des fonctions cardiovasculaires. On peut rétablir la tension artérielle et normaliser la fréquence cardiaque en faisant allonger le patient. Si cette mesure est insuffisante, on doit d'abord traiter l'état de choc en administrant une solution de remplissage vasculaire. Au besoin, on peut ensuite donner des vasoconstricteurs; il faut également surveiller la fonction rénale et, si c'est nécessaire, prendre les mesures pour la soutenir. Les épreuves de laboratoire indiquent que la térazosine se lie abondamment aux protéines; par conséquent, il se peut que la dialyse ne soit d'aucune utilité.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Hypertension

On croit que les effets antihypertenseurs de TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) dérivent directement de la vasodilatation périphérique. Bien qu'on ne connaisse pas exactement le mécanisme qui réduit la tension artérielle, il semble que la relaxation des vaisseaux sanguins soit surtout le résultat d'un blocage sélectif des récepteurs alpha-1-adrénergiques.

Hypertrophie bénigne de la prostate

La diminution des symptômes de l'HBP à la suite de la prise de chlorhydrate de térazosine peut être attribuable à une modification du tonus musculaire provoquée par le blocage des récepteurs alpha-1-adrénérgiques des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate

Pharmacodynamie

Hypertension

La tension diastolique et la tension systolique subissent une baisse chez le patient tant en position couchée qu'en position debout. Dans les études cliniques, on a mesuré les baisses de la tension à la fin de l'intervalle posologique (24 heures); chez le patient en position couchée, la baisse était habituellement de 5 à 10 mm Hg pour la tension systolique et de 3,5 à 8 mm Hg pour la tension diastolique. Chez le patient en position debout, la baisse était généralement supérieure de 1 à 3 mmHg.

Des mesures limitées effectuées au moment de la réponse maximale (de 2 à 3 heures après l'administration) pendant un traitement au long cours avec le chlorhydrate de térazosine indiquent que cette réponse est légèrement plus élevée que la réponse minimale (après 24 heures), ce qui laisse supposer une atténuation de la réponse après 24 heures, peut-être par suite d'une diminution de la concentration de chlorhydrate de térazosine dans le sang à la fin de l'intervalle posologique.

L'effet antihypertenseur plus marqué associé à des concentrations plasmatiques maximales semble dépendre plus de la position du patient (plus grand en position debout) que l'effet à 24 heures. On observe également, en position debout, une accélération de la fréquence cardiaque de l'ordre de 6 à 10 battements par minute dans les premières heures qui suivent l'administration du chlorhydrate de térazosine. Au cours des trois heures ayant suivi la prise du médicament, 12,5 % des patients présentaient une baisse de la tension systolique de 30 mm Hg ou plus s'ils passaient de la position couchée à la position debout ou avaient une tension systolique, lorsqu'ils étaient en position debout, inférieure à 90 mm Hg s'accompagnant d'une chute d'au moins 20 mm Hg.

Dans le cadre d'études cliniques comparatives, on a remarqué, chez les patients recevant du chlorhydrate de térazosine en monothérapie, une baisse légère, mais statistiquement significative (3 %), du cholestérol total ainsi que du cholestérol des lipoprotéines de basse densité et de très basse densité combinées, comparativement aux patients prenant un placebo. On n'a observé aucune modification significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité ni de celui des triglycérides comparativement au groupe prenant un placebo.

Hyperplasie bénigne de la prostate

Les symptômes de l'HBP sont liés à l'obstruction urinaire. Cette dernière comprend une obstruction statique secondaire à l'hypertrophie de la prostate et une obstruction dynamique qui dépend du tonus des muscles lisses de la prostate et du col de la vessie, ce tonus étant régularisé

par le système sympathique. La stimulation des récepteurs alpha-1-adrénergiques des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate entraîne une contraction des muscles lisses et une augmentation du tonus musculaire.

Dans le cadre de trois études comparatives avec placebo portant sur des hommes souffrant d'HBP symptomatique, une évaluation des symptômes ainsi que des mesures débitométriques ont été effectuées environ 24 heures après l'administration de chlorhydrate de térazosine. Les résultats de ces études indiquent que le chlorhydrate de térazosine a atténué les symptômes et augmenté le débit urinaire maximal, et ce, de façon significative, par comparaison aux résultats obtenus avec le placebo.

Chez 30 % à 70 % des patients souffrant d'HBP symptomatique, le placebo a également provoqué un effet remarquable et parfois spectaculaire dans le cadre d'études comparatives à court terme. Les symptômes peuvent s'atténuer ou disparaître en l'absence d'un traitement chez environ 20 % des patients.

Pharmacocinétique

Tableau III					
Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de térazosine					
	C_{max} (ng/ mL)	t_{1/2} (h)	ASC₀₋₄₈	Clairance (mL/min)	Volume de distribution (L)
Dose intraveineuse unique (moyenne)	—	12	—	Plasmatique : 80 Renale : 10	25-30
Comprimé unique de 1 mg (moyenne)	21	--	202,8 ng • h/mL	—	—

Absorption

Le chlorhydrate de térazosine administré par voie orale est, à toutes fins pratiques, complètement absorbé chez l'homme. La presque totalité du médicament circulant demeure sous forme inchangée. La prise d'aliments n'a que peu ou pas d'effets sur la biodisponibilité du produit. Les taux plasmatiques de la térazosine libre atteignent culminent au bout d'environ une heure, puis ils diminuent; la demi-vie (t_{1/2}) est de douze heures approximativement.

Métabolisme

Environ 90 % à 94 % du médicament est lié aux protéines plasmatiques; ce taux de liaison est constant sur toute la gamme des concentrations étudiées en clinique. Le chlorhydrate de térazosine subit un important métabolisme hépatique et est éliminé en grande partie par voie biliaire.

Excrétion

Environ 10 % du médicament administré par voie orale est excrété sous forme inchangée dans l'urine, et environ 20 % dans les fèces. Le reste est éliminé sous forme de métabolites. Globalement, environ 40 % de la dose est excrétée dans l'urine et environ 60 % dans les fèces.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées

La demi-vie plasmatique moyenne observée chez des sujets de ≥ 70 ans dans une étude sur l'influence du vieillissement sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de térazosine s'est élevée à 14,0 heures, tandis que chez des sujets de 20 à 39 ans, elle s'est chiffrée à 11,4 heures. En ce qui a trait à la clairance plasmatique à la suite d'une l'administration par voie orale, on a observé qu'elle était plus faible chez les sujets de ≥ 70 ans, présentant une diminution de 31,7 % par rapport à celle observée chez les patients de 20 à 39 ans.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet important sur l'élimination du chlorhydrate de térazosine, et il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie dans le but de compenser la fraction éliminée par hémodialyse (environ 10 %).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) à l'abri de la lumière et de l'humidité, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) est offert dans les teneurs suivantes :

- 1 mg - Comprimés à bord biseauté plats de forme ronde et de couleur blanche, portant l'inscription **nov**o gravée d'un côté et **1** de l'autre.
- 2 mg - Comprimés à bord biseauté plats de forme ronde et de couleur orange, portant l'inscription **nov**o gravée d'un côté et **2** de l'autre.
- 5 mg - Comprimés à bord biseauté plats de forme ronde et de couleur ocre, portant l'inscription **nov**o gravée d'un côté et **5** de l'autre.

10 mg - Comprimés à bord biseauté plats de forme ronde et de couleur verte, portant l'inscription **novo** gravée d'un côté et **10** de l'autre.

Toutes les teneurs sont offertes en flacons de 100 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Comprimés TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) :

- 1 mg - amidon de maïs, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc.
- 2 mg - AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc.
- 5 mg - AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc.
- 10 mg - AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

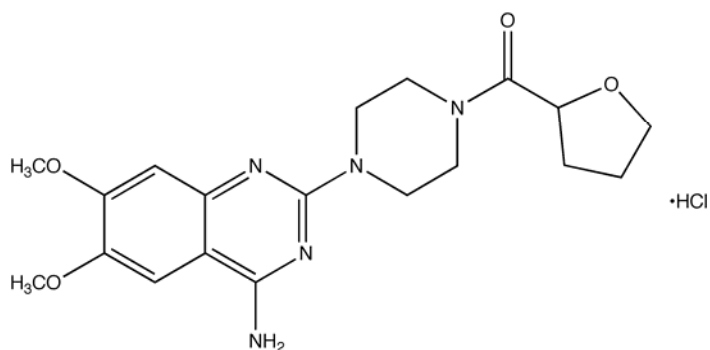
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Chlorhydrate de térazosine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-[(tétrahydro-2-furanyl)carbonyl]-pipérazine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{25}N_5O_4 \cdot HCl$ Masse moléculaire : 423,93 g/mol

Description : Le chlorhydrate de térazosine est une substance cristalline blanche entièrement soluble dans l'eau et dans le soluté physiologique salin.

ESSAIS CLINIQUES

Démographie et méthodologie des études

Tableau IV					
Démographie des études cliniques sur le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen en années (Intervalle)	Sexe (% H/F)
I	Étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, avec groupes parallèles et augmentation de la posologie jusqu'à une dose fixe	Placebo c. chlorhydrate de térazosine, 2 mg, 5 mg ou 10 mg Orale 12 semaines (3 mois)	252	Placebo 62,1 (47-73) 2 mg 61,6 (44-77) 5 mg 61,7 (45-75) 10 mg 61,6 (51-75)	Hommes seulement
II	Étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, avec groupes parallèles et augmentation de la posologie jusqu'à obtention d'une réponse	Placebo c. chlorhydrate de térazosine, 2 mg, 5 mg et 10 mg ou 20 mg Orale 24 semaines (6 mois)	177	Placebo 61,3 (39-77) Chlorhydrate de térazosine 62,7 (46-82)	Hommes seulement
III	Étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, avec groupes parallèles et augmentation de la posologie jusqu'à obtention d'une réponse	Placebo c. chlorhydrate de térazosine, 1 mg 2 mg, 5 mg ou 10 mg Orale 24 semaines (6 mois)	147	Placebo 61,3 (39-77) Chlorhydrate de térazosine 62,7 (46-82)	Hommes seulement
IV	Étude de phase II ouverte à long terme, avec augmentation de la posologie jusqu'à obtention d'une réponse	Chlorhydrate de térazosine 1 mg 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg Orale 2 ans	475	63,1 (40-86)	Hommes seulement
Abréviations : F = Femmes; H = Hommes					

Résultats d'études

Dans le cadre de trois études contrôlées par placebo, on a observé une atténuation statistiquement significative des symptômes et une amélioration statistiquement significative du débit urinaire maximal par rapport aux valeurs initiales chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de térazosine, cela dès la deuxième semaine (ou de la première visite à la clinique) et pendant toute la durée de l'étude. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau V.

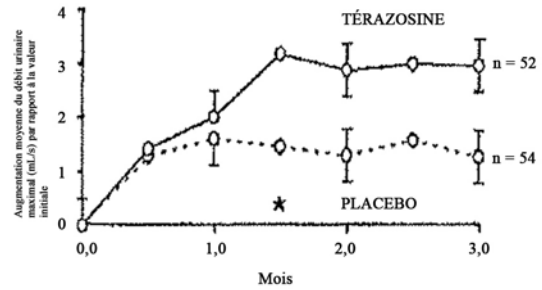
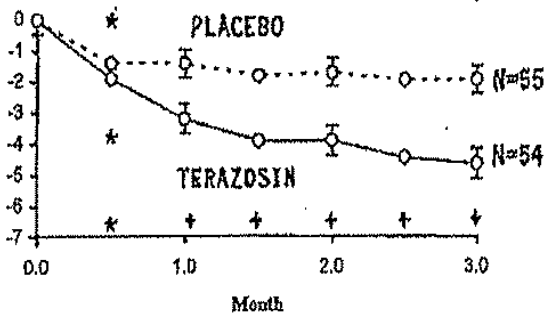
Tableau V		
Évaluation des symptômes et mesure du débit urinaire dans le cadre de trois études cliniques		
	Score de sym (Intervalle	
	n	Valeur initiale moyenne
Étude I (10 mg)^a Augmentation graduelle de la dose, jusqu'à une dose fixe (12 semaines)		
Placebo	55	9,7
Chlorhydrate de térazosin	54	10,1
Étude II (2, 5, 10, 20 mg)^b Augmentation graduelle de la dose, jusqu'à une dose fixe (12 semaines)		
Placebo	89	12,5
Chlorhydrate de térazosine	85	12,2
Étude III (1, 2, 5, 10 mg)^c Augmentation graduelle de la dose, jusqu'à une dose fixe (12 semaines)		
Placebo	74	10,4
Chlorhydrate de térazosine	73	10,9
a Dose la plus élevée 10 mg.		
b 23 % des patients recevaient 10 mg et 41 % 20 mg.		
c 67 % des patients recevaient 10 mg.		
* Amélioration statistiquement significative ($p \leq 0,05$) par comparaison avec le placebo.		

Une analyse de l'effet du chlorhydrate de térazosine sur les symptômes urinaires a révélé que, par comparaison avec le placebo, ce médicament améliore de manière significative le retard de la miction, le jet intermittent, la diminution de la grosseur et de la force du jet urinaire, la sensation de vidange incomplète de la vessie, l'égouttement, les mictions fréquentes pendant le jour et enfin la nycturie.

Une évaluation globale de la fonction urinaire et des symptômes urinaires a été effectuée par les chercheurs, qui ignoraient quel traitement avaient reçu les patients. Selon leurs observations, l'amélioration des symptômes obtenue chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de térazosine dans les études 1 et 3 était, sur le plan statistique, significativement supérieure à celle observée chez les patients sous placebo ($p \leq 0,001$).

Après répartition aléatoire, les patients de l'étude de courte durée n° 1 ont reçu 2, 5 ou 10 mg de chlorhydrate de térazosine, ou encore un placebo. Comme le montre la figure 1, les patients qui ont reçu la dose de 10 mg ont, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, présenté une

amélioration statistiquement significative de leurs symptômes et de leur débit urinaire maximal (voir la figure 1).

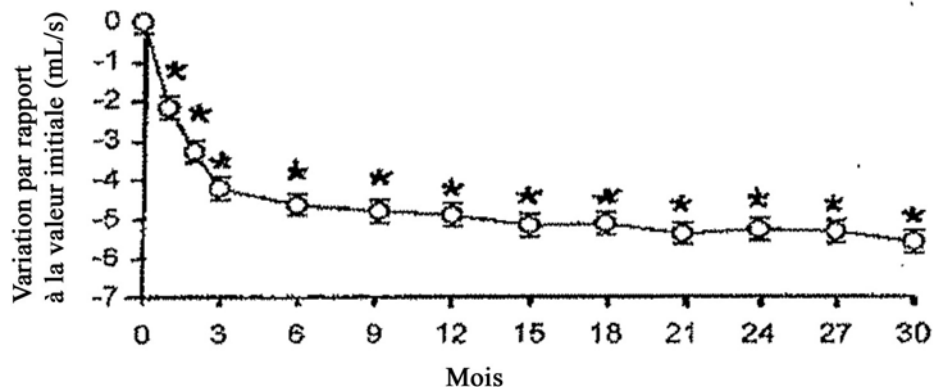


+ Pour connaître les valeurs initiales, voir le **tableau V**.

* $p \leq 0,05$, par rapport au groupe sous placebo.

Figure 1 – Variation moyenne du score de symptômes par rapport à la valeur initiale⁺ et Variation moyenne du débit urinaire maximal — Étude à court terme dans le cadre de laquelle les patients, après répartition aléatoire, ont reçu soit 2, 5 ou 10 mg de chlorhydrate de térazosine, soit un placebo (Étude n° I).

Dans le cadre d'une étude ouverte à long terme non contrôlée par placebo, 181 hommes ont été suivis pendant deux ans et 58 d'entre eux pendant 30 mois. L'effet du chlorhydrate de térazosine sur les symptômes urinaires et le débit urinaire maximal s'est maintenu tout au long de l'étude (voir les figures 2 et 3).



* $p \leq 0,05$ p/r à la valeur initiale
valeur initiale moyenne = 10,7

Figure 2. Variation moyenne du score de symptôme total par rapport à la valeur initiale — Étude ouverte à long terme non contrôlée par placebo (n = 494).

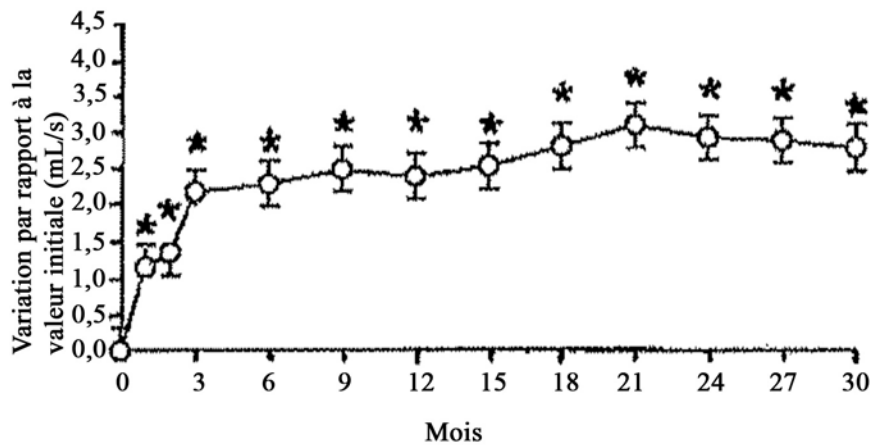


Figure 3. Variation moyenne du débit urinaire maximal par rapport à la valeur initiale — Étude ouverte à long terme non contrôlée par placebo (n = 494).

* $p \leq 0,05$ p/r à la valeur initiale
valeur initiale moyenne = 9,9

Dans cette étude à long terme, on a observé une amélioration statistiquement significative et des scores des symptômes, et du débit urinaire maximal, ce qui suggère une relaxation des cellules musculaires lisses.

Bien que le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques réduise également la tension artérielle chez les patients hypertendus présentant une augmentation de la résistance vasculaire périphérique, l'administration de térazosine chez des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas eu d'effet hypotenseur cliniquement significatif (voir le tableau II).

<p>Tableau VI Variation moyenne de la tension artérielle entre le début de l'étude et la dernière visite</p>
--

dans l'ensemble des études à double insu contrôlées par placebo					
	Groupe	Patients normotendus TAD < 90 mmHg		Patients hypertendus TAD > 90 mmHg	
		N	Variation moyenne	N	Variation moyenne
TAS (mmHg)	Placebo	293	-0,1	45	-5,8
	Chlorhydrate de térazosine	519	-3,3*	65	-14,4*
TAD (mmHg)	Placebo	293	+0,4	45	-7,1
	Chlorhydrate de térazosine	519	-2,2*	65	-15,1*

*p ≤ 0,05 p/r au placebo.

Abréviations : TAD = Tension artérielle diastolique ; TAS = Tension artérielle systolique

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de térazosine à 5 mg — TEVA-TERAZOSIN et HYTRIN[®] — mesurés au cours d'une étude de biodisponibilité bilatérale (*two-way*) croisée menée chez 12 volontaires de sexe masculin non fumeurs en bonne santé ayant reçu une dose unique de médicament.

Terazosine (1 x 5 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)				
	TEVA- TERAZOSIN ¹ (1 x 5 mg)	HYTRIN ^{®2} (1 x 5 mg)	Rapport des moyennes géométriques	IC ₉₀ %
ASC _T (ng·h/mL)	1097 1130,28 (329,01)	1075 1098,81 (244,46)	101,8	95,0 % – 109,0 %
ASC _I (ng/mL)	1141 1180,79 (349,65)	1119 1140,49 (256,28)	102,3	95,6 % – 109,6 %
C _{max} (ng/mL)	104 108,20 (32,88)	106 108,15 (23,83)	98,4	86,1 % – 112,4 %
t _{max} * (h)	1,37 (0,87)	1,12 (0,97)	—	—
t _{1/2} * (h)	11,13 (1,22)	10,6 (0,95)	—	—

¹ Produit testé : Teva-Terazosin, fabriqué par Teva Canada Limitée, ON, Canada

² Produit de référence : Hytrin[®], fabriqué par les Laboratoires Abbott Ltée, Montréal, Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

L'administration de 0,1 à 30 mg/kg de chlorhydrate de térazosine par voie orale à des rats spontanément hypertendus entraîne une diminution de la tension artérielle allant jusqu'à 44 %. Des résultats semblables ont été observés chez des rats hypertendus par suite de l'administration de désoxycorticostérone et de sel.

Chez certains rats normaux, le chlorhydrate de térazosine a produit une légère diminution de la tension artérielle (4 %), mais aucun effet significatif sur le cœur n'a été observé.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Du chlorhydrate de térazosine a été administré par voie intraveineuse à des chiens mâles sous anesthésie (4 ou 5 par groupe) à la dose de 0,1 mg/kg, suivie 60 minutes plus tard d'une dose de 0,3 mg/kg. Le médicament a produit une diminution la tension artérielle de 6 % et 13 % respectivement (diminution légèrement plus marquée dans le cas de la tension artérielle systolique que dans celui de la tension artérielle diastolique). On a également observé une diminution de la pression systolique du ventricule gauche (11 % et 21 % respectivement) et de la résistance périphérique totale (14 % et 19 % respectivement). Immédiatement après l'administration du médicament, on a observé une augmentation temporaire de la fréquence cardiaque (7 % et 18 % respectivement), du débit cardiaque (13 % et 21 % respectivement) et de la dP/dt maximale du ventricule gauche (dérivée première de la pression du ventricule gauche (VG) en fonction du temps) (20 % et 17 % respectivement). Ces paramètres sont demeurés élevés pendant quelques minutes seulement, après quoi ils sont retournés à leur valeur initiale. Dans le cas de la dP/dt maximale du ventricule gauche, l'augmentation a fait place à une légère réduction de 18 % à la dose de 0,3 mg/kg.

Chez le chien, l'administration de phénoxybenzamine avant l'injection intraveineuse de chlorhydrate de térazosine a grandement réduit l'effet hypotenseur du chlorhydrate de térazosine. L'administration de propranolol ou d'atropine avant l'administration de chlorhydrate de térazosine n'a pas eu d'incidence sur l'effet hypotenseur de cette dernière.

Effets sur le système nerveux central

Chez le rat (6 animaux), l'administration de chlorhydrate de térazosine à raison de 80 mg/kg par voie orale a produit une diminution importante de l'activité motrice spontanée.

Chez le chien (4 animaux), l'administration de doses orales de 5 mg/kg de chlorhydrate de térazosine a produit diverses modifications du comportement général (diminution de l'activité, ataxie, tremblements). L'administration orale de 3 mg/kg chez la souris (4 à 11 animaux par

groupe) n'a pas entraîné de réduction significative de l'activité locomotrice, mais à 10 mg/kg, le chlorhydrate de térazosine a produit une diminution significative de l'activité.

Chez le lapin immobilisé, l'administration intraveineuse de 3 mg/kg de chlorhydrate de térazosine n'a pas entraîné de modifications significatives de l'activité électrique spontanée sur l'électroencéphalogramme (ÉCG). L'ÉEG témoignait de signes de somnolence après l'administration de 10 mg/kg, mais au bout de 2 à 3 heures, le tracé était redevenu normal.

Études auxiliaires

Le chlorhydrate de térazosine n'a pas eu d'effet sur le muscle lisse non vasculaire (motilité intestinale chez des souris à des doses de 100 et de 300 mg/kg, trachée isolée de cobayes en concentrations de 10^{-8} à 10^{-4} M, et motilité utérine chez des rates gravides et non gravides en concentrations de 10^{-6} à 10^{-4} M) ou les muscles squelettiques (en concentrations de 10^{-5} à 10^{-4} M sur une préparation nerf-muscle provenant d'un diaphragme de rat).

Pharmacocinétique

L'administration de chlorhydrate de térazosine par voie orale à des rats (9,5 mg/kg) et à des chiens (0,2 – 10 mg/kg) a permis de constater que l'absorption du produit est rapide, les concentrations plasmatiques maximales de térazosine atteignant 1 à 2 µg/mL en l'espace d'une à deux heures. La demi-vie est à peu près la même chez l'une et l'autre espèces, soit 6,5 heures chez le rat et 5,7 heures chez le chien.

Après administration orale de chlorhydrate de 14 C-térazosine (0,33 mg/kg) à des rats et des chiens, 28 % à 38 % de la dose a été excrétée dans l'urine, et 16 % à 17 % a été excrétée sous forme inchangée. Le reste de la dose s'est retrouvée dans les fèces et consistait principalement en chlorhydrate de térazosine et en métabolites issus de la sécrétion biliaire.

La grossesse n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique du chlorhydrate de térazosine chez le rat et le lapin.

Le chlorhydrate de térazosine se lie faiblement aux protéines plasmatiques *in vitro*, le taux de liaison atteignant en moyenne 44 % à 63 % chez le rat et 40 % à 45 % chez le chien pour des concentrations se situant entre 1 et 1000 ng/mL.

Du point de vue qualitatif, l'élimination du produit est semblable chez les animaux et chez l'homme.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau VII présente un résumé des résultats d'étude sur la toxicité aiguë. Les doses létales médianes (DL₅₀) du chlorhydrate de térazosine administré par voie intraveineuse ou orale chez le rat et la souris vont de 211 à 271 mg/kg et de 2,7 à 10,0 g/kg respectivement. Aucune différence n'a été observée entre les sexes. Le principal effet toxique observé a été une dépression du système nerveux central suivie du décès.

Tableau VII				
Résultats des études sur la toxicité aiguë du chlorhydrate de térazosine				
Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)	Observations
Souris	F	intraveineuse	264	Diminution de l'activité, ataxie, dyspnée, secousses et convulsions.
	M	intraveineuse	240	
	F	orale	4200	
	M	orale	3700	
Rats	F	intraveineuse	271	Diminution de l'activité, dyspnée, écoulement de mucus par les yeux et le nez .
	M	intraveineuse	255	
	F	orale	6000	
	M	orale	5500	

Abréviations : F = Femelle ; M = Mâle ; DL₅₀ = Dose létale médiane

TOXICOLOGIE

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Tableau VIII					
Résultats des études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique du chlorhydrate de térazosine					
Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N ^{bre} d'animaux par niveau de dose	Durée	Observations
Rat	Orale	0 10 30 300	10 Mâles	2 semaines	Ptosis et larmolement dose-dépendants. Diminution de la croissance à 300 mg/kg. Augmentation du poids absolu et relatif des surrénales aux doses de 30 et de 300 mg/kg. Augmentation du poids relatif de la rate et des reins aux doses de 30 et de 300 mg/kg et aux doses de 10 et de 300 mg/kg respectivement. Congestion de la rate attribuée à la prise du médicament. Augmentation dose-dépendante de la protéinurie. L'examen histopathologique du foie, des reins et de la rate n'a révélé aucun changement.
Rat	Orale	0 8 60 480	10 Femelles 10 Mâles	13 semaines	Ptosis, érythème cutané, écoulements oculaire et nasal, selles molles et augmentation de la consommation de nourriture, du débit urinaire et de la croissance* à la dose de 480 mg/kg. Diminution transitoire des taux sériques de protéines, de sodium et de globulines**. Augmentation des taux de bilirubine, de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT)** et du potassium*, et augmentation du poids relatif et absolu du foie, des reins, des surrénales et du cœur*, surtout à la dose de 480 mg/kg. Érosion gastrique et(ou) hémorragie chez certains rats ayant reçu la dose la plus élevée. Congestion de la rate chez la majorité des rats ayant reçu la dose la plus élevée, baisse d'activité, diminution de la température rectale et augmentation de la consommation d'eau. * femelles seulement ** mâles seulement
Rat	Orale	0 8 40 250	10 Femelles 10 Mâles	52 semaines	Ptosis chez les rats ayant reçu la dose de 250 mg/kg et, pendant une courte période, chez les rats ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel, du gain pondéral, du taux d'érythrocytes moyen, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les mâles ayant reçu 250 mg/kg. Augmentation du poids du foie chez les rats ayant reçu 250 mg/kg, à l'autopsie. Dégénérescence des hépatocytes chez les rats ayant reçu 40 mg/kg et chez ceux ayant reçu 250 mg/kg. Atrophie testiculaire chez 10 % des mâles ayant reçu 40 mg/kg et chez 50 % des mâles ayant reçu 250 mg/kg pendant un an.

Tableau VIII (suite)

Résultats des études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique du chlorhydrate de térazosine

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N^{bre} d'animaux par niveau de dose	Durée	Observations
Rat	Orale	0 8 40 250	110 Femelles (témoins) 110 Mâles (témoins) 60 Femelles (animaux traités) 60 Mâles (animaux traités)	104 semaines [†]	Diminution du taux de survie chez les mâles ayant reçu 8 mg/kg et chez ceux ayant reçu 40 mg/kg ainsi que chez les femelles ayant reçu 40 mg/kg et chez celles ayant reçu 250 mg/kg. Diminution de la consommation de nourriture chez les mâles ayant reçu 250 mg/kg. Baisse du gain pondéral moyen de 32 % chez les mâles et de 14 % chez les femelles à la dose de 250 mg/kg. Réduction du poids corporel absolu de 24 % chez les mâles et de 10 % chez les femelles à la dose de 250 mg/kg. Augmentation de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) aux doses de 8 et de 250 mg/kg*, du taux de sodium à la dose de 40 mg/kg**, du taux de globulines à la dose de 250 mg/kg** et du volume corpusculaire moyen à la dose de 250 mg/kg*. Atrophie testiculaire liée à la prise du médicament chez certains mâles ayant reçu une dose moyenne ou élevée. Néoplasmes observés dans le groupe témoin et le groupe traité. Fréquence accrue de médullosurrénalomes à la dose de 250 mg/kg. * mâles seulement ** femelles seulement
Rat	Intraveineuse	0 10 40 150	10 Femelles 10 Mâles	4 semaines	Décès de 3 mâles et de 6 femelles quelques minutes après l'administration de la dose de 150 mg/kg. Baisse de l'activité et ptosis dans tous les groupes. Augmentation de la protéinurie et de la cétonurie chez la plupart des rats ayant reçu 150 mg/kg. Absence de signe d'atteinte rénale à l'examen histopathologique. Congestion de la rate observée aux doses de 40 et de 150 mg/kg.
Souris	Orale	0 2 8 32	110 Femelles (témoins) 110 Mâles (témoins) 50 Femelles (animaux traités) 50 Mâles (animaux traités)	104 semaines	Diminution du gain pondéral de 17 %, 9 % et 14 % respectivement chez les rats ayant reçu 2 mg/kg, 8 mg/kg et 32 mg/kg ; réduction statistiquement significative chez les rats ayant reçu 2 mg/kg ou 32 mg/kg. Les mâles avaient tendance à présenter des adénomes oculaires et les femelles, des lymphomes malins.

[†]Les femelles ont été sacrifiées environ six semaines plus tôt.

Tableau VIII (suite)

Résultats des études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique du chlorhydrate de térazosine

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N^{bre} d'animaux par niveau de dose	Durée	Observations
Chien	Orale	0 5 40 300	3 Femelles 3 Mâles	13 semaines	Quatre décès se sont produits à la dose de 300 mg/kg après 2 ou 3 jours de traitement ; cas d'ulcères gastro-intestinaux et de dégénérescence du myocarde. Lésions gastro-intestinales, stéatose hépatique, hémorragies endocardiques et sous-endocardiques et dégénérescence du myocarde, syndrome néphrotique, atrophie du thymus et dégénérescence hydropique des procès ciliaires chez deux chiens sacrifiés après 22 et 44 jours de traitement. Rougeur de la sclère et de la conjonctive, ptosis, larmolement, salivation (avant le traitement) et érythème aux doses de 5 et de 40 mg/kg. Présence de 1 ulcère duodéal chez un mâle ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Ulcères gastro-intestinaux, néphrose tubulaire et urémie, stéatose hépatique, hémorragies endocardiques et sous-endocardiques accompagnées d'une dégénérescence du myocarde, atrophie du thymus, absence de spermiogenèse et gonflement hydropique des procès ciliaires chez certains chiens ayant reçu 300 mg/kg.
Chien	Orale	0 2,4 7 20	6 Femelles 6 Mâles	52 semaines	Aucun décès. Ptosis chez des femelles ayant reçu 20 mg/kg. Absence de modifications macroscopique ou microscopique ayant une importance sur le plan toxicologique.
Chien	Intraveineuse	0 4 15 60	3 Femelles 3 Mâles	4 semaines	Deux décès sont survenus chez les femelles ayant reçu 60 mg/kg ; ulcères gastriques et duodénaux perforés, accompagnés d'une péritonite focale. Aucune altération histopathologique n'a été observée chez les survivants. Les signes liés au traitement comprenaient notamment : la déshydratation, une baisse d'activité, des selles noires ou sanguinolentes, des vomissements et des tremblements. Valeurs des paramètres érythroïétiques ayant tendance à diminuer en fonction de la dose et réduction manifeste du rapport lignée myéloïde/lignée érythroïde de la moelle osseuse à la dose de 60 mg/kg.

Pouvoir mutagène

Tableau IX				
Résultats des études sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate de térazosine				
Étude	Microorganisme ou animal utilisés	Dose	Voie	Observations principales
Test de Ames	<i>Salmonella</i> —souches TA-1535, TA-1537 et TA-1538, avec ou sans activation microsomiale hépatique.	50, 100 et 500 µg/plaque	<i>In vitro</i>	Absence de signe de potentiel mutagène.
Analyse cytogénétique <i>in vivo</i>	Rat - moelle osseuse	60, 240 et 480 mg/kg/j pendant 5 jours	<i>In vivo</i> Orale	Aucun pouvoir mutagène observé.
Gène létal dominant	Souris	50, 165 et 500 mg/kg/j	<i>In vivo</i> Orale	Absence de gène létal dominant ; aucun pouvoir mutagène observé.

Pouvoir carcinogène

Le chlorhydrate de térazosine, administré par voie alimentaire à des rats Sprague-Dawley (60/sexe/dose) à des doses de 0, 8, 40 et 250 mg/kg/j pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, a été associé à une augmentation statistiquement significative des tumeurs bénignes de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 250 mg/kg/jour. Cette dose est 695 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'homme (20 mg pour un patient de 55 kg). Les femelles n'ont pas été affectées. Le chlorhydrate de térazosine n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris ayant reçu, par le biais de leur alimentation, une dose maximale tolérée de 32 mg/kg/j pendant deux ans.

Pouvoir tératogène

Tératologie - Segment II

Tableau X					
Résultats des études sur le pouvoir tératogène du chlorhydrate de térazosine – Segment II					
Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Rat	Orale	0 8 60 480	20 Femelles	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Effets toxiques observés chez la mère à la dose de 480 mg/kg. Ptosis, écoulement oculaire et baisse d'activité dans tous les groupes. Tremblements, ataxie, déshydratation, hypothermie et décès (12 animaux sur 25) à la dose de 480 mg/kg, diminution marquée du gain pondéral et de la consommation de nourriture chez la mère. Diminution de la taille des portées de 83 % chez les femelles ayant reçu 480 mg/kg. Absence d'effet tératogènes ou embryotoxiques aux doses de 8 et de 60 mg/kg.
Lapin	Orale	0 8 22 60	15 Femelles	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Perte de poids, diminution de la consommation de nourriture et augmentation du nombre de résorptions fœtales à la dose de 60 mg/kg ; diminution du poids des fœtus. Augmentation du nombre de cas de côtes surnuméraires chez les rejetons de mères ayant reçu la dose de 60 mg/kg. Absence d'effet tératogènes ou embryotoxiques aux doses de 8 et de 22 mg/kg.

Fécondité et performances générales de reproduction - Segment I

Tableau XI					
Résultat de l'étude sur l'effet du chlorhydrate de térazosine sur la fécondité et la performance générale de reproduction – Segment I					
Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Rat	Orale	0 8 30 120	Les mâles ont reçu la dose pendant deux mois avant l'accouplement. Les femelles ont reçu la dose pendant 14 jours avant l'accouplement, puis pendant la période d'accouplement, la gestation, l'accouchement et enfin trois		Ptosis chez tous les animaux ayant reçu le médicament ; sédation à la dose de 120 mg/kg (chez les mâles et les femelles). Réduction de la fécondité aux doses de 30 et de 120 mg/kg. Aucun signe d'embryolétalité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Accouchement normal dans tous les groupes. Aucune différence statistiquement significative en ce qui a trait à la taille des portées entre les femelles ayant reçu le médicament et les femelles du groupe témoin. Aucune diminution significative du taux de survie des petits après la naissance. Le développement des capacités suivantes a été plus long chez les rejetons des femelles ayant reçu 120 mg/kg : réflexe de redressement sur le sol, réflexe de redressement en chute, réflexe de sursaut en réponse à un stimulus sonore, locomotion avant et réaction de placement visuel des pattes.

			semaines après l'accouchement (durant l'allaitement).		
--	--	--	--	--	--

Étude en périodes périnatale et postnatale - Segment III

Tableau XII					
Résultat de l'étude sur l'effet du chlorhydrate de térazosine en périodes périnatale et postnatale – Segment III					
Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Rat	Orale	0 8 30 120	20 Femelles	Du 15 ^e jour de la gestation jusqu'au 20 ^e jour après l'accouchement.	Ptosis chez tous les animaux ayant reçu le médicament. Légère sédation chez les femelles ayant reçu 120 mg/kg. Aucune variation significative en ce qui a trait à la durée de la gestation dans les 3 groupes ayant reçu le médicament. Taille des portées comparable dans les groupes ayant reçu le médicament.

RÉFÉRENCES

1. Abraham PA, Halstenson CE, Matzke GR, Napier JL, Keane WF. Antihypertensive therapy with once-daily administration of terazosin, a new alpha-1 adrenergic-receptor blocker. *Pharm* 1985;5(5):285-289.
2. Abraham PA, Opsahl JA, Halstenson CE, Matzke GR, Keane WF. Prospective comparison of the renal effects of terazosin and propranolol during antihypertensive therapy. *J Hypertension* 1986;4(suppl 5):S479-S481.
3. Caine M. Clinical experience with alpha-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hypertrophy. *Fed Proc* 1986;45:2604-2068.
4. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986;136:1-4.
5. Caine M. Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of benign prostatic hypertrophy. *Urol (suppl)* 1988;32:16-20.
6. Chrysant SG, Black HR, Davidov M, *et al.* Experience with terazosin administered in combination with other antihypertensive agents. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):55-61.
7. Cohen A. Placebo-controlled study of once-daily administration of terazosin to patients with mild to moderate hypertension. *Curr Ther Res* 1987;41(1):105-113.
8. Dauer AD, Deger G, Fleming L. Terazosin: An effective once-a-day antihypertensive agent with an apparent beneficial effect on cholesterol. *Today's Ther Trends* 1986;4(1):1-15.
9. Dauer AD, Abraham PA, Cohen A, *et al.* Terazosin: An effective once-daily monotherapy for the treatment of hypertension. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):29-34.
10. Deger G. Effect of terazosin on serum lipids. *Am J Med* 1986;80 (suppl 5B):82-85.
11. Deger G, Cutler RE, Dietz AJ, Lewin AJ, Vlachakis N. Comparison of the safety and efficacy of once-daily terazosin versus twice-daily prazosin for the treatment of mild to moderate hypertension. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):62-67.
12. Jungers P, Ganeval D, Pertuiset N, Chauveau P. Influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of terazosin. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):94-99.
13. Kyncl JJ. Pharmacology of terazosin. *AM J Med* 1986;80(suppl 5B):12-19.

14. Kyncl JJ, Sonders RC, Sperzel WD, Wynn M, Seely JH. Terazosin. *New Cardiovascular Drugs* 1986; Raven Press, N.Y.:1-17.
15. Luther RR, Glassman HN, Jordan DC, Sperzel WD. Efficacy of terazosin as an antihypertensive agent. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B): 73-76.
16. Luther RR, Glassman HN, Spertzel WD, Steinberg FJ, Horton JK, Jordan DC. Terazosin: A new α_1 -blocker for the treatment of hypertension: a review of randomized, controlled clinical trials of once-daily administration as monotherapy. *J. Hypertension* 1986;4 (suppl 5):S494-S497.
17. McNeil JJ, Drummer OH, Conway EL, Workman BS, Louis WJ. Effect of age on pharmacokinetics of and blood pressure responses to prazosin and terazosin. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(2):168-175.
18. Mersey JH, Abraham PA, Arnold JD, *et al.* Long-term experience with terazosin for treatment of mild to moderate hypertension. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):68-72.
19. Rudd P, Berenson G. Brown M, *et al.* Cumulative experience with terazosin administered in combination with diuretics. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):49-54.
20. Ruoff G, Cohen A, Hollifield JW, McCarron DA. Comparative trials of terazosin with other antihypertensive agents. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):42-48.
21. Ruoff G, Dietz AJ, Keilson L, Lunn J, McCarron DA, Nash DT. Effect of withdrawal of terazosin therapy in patients with hypertension. *Am J Med* 1986; 80(suppl 5B):35-41.
22. Sonders RC. Pharmacokinetics of terazosin. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):20-24.
23. Sperzel WD, Glassman HN, Jordan DC, Luther RR. Overall safety of terazosin as an antihypertensive agent. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):77-81.
24. Titmarsh S, Monk JP. Terazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in essential hypertension. *Drugs*1987;33:461-477.
25. Two-way crossover, single-dose bioavailability study of Terazosin 5 mg Tablets in Normal Healthy Non-Smoking Male Volunteers under Fasting Conditions of Teva-Terazosin 5 mg Tablets and Hytrin[®] 5mg Tablets. Données internes de Teva Canada Limitée.
26. Monographie de HYTRIN[®] (chlorhydrate de térazosine) par les Laboratoires Abbott Ltée, Montréal, Canada. Date de révision : 25 août 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-TERAZOSIN
Comprimés de térazosine
Norme Teva
1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg
Térazosine (sous forme de chlorhydrate)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-TERAZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-TERAZOSIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-TERAZOSIN est employé pour le traitement de :

- l'hypertension (haute pression) ;
- l'hyperplasie bénigne de la prostate (augmentation du volume de la prostate).

TEVA-TERAZOSIN s'emploie pour traiter les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et non le cancer de la prostate. Il arrive que certains hommes souffrent de ces deux maladies en même temps. TEVA-TERAZOSIN ne sert pas à traiter le cancer de la prostate.

Les médecins recommandent habituellement un examen annuel pour dépister le cancer de la prostate chez les hommes de 50 ans ou plus (ou de 40 ans, s'il y a eu des cas de cancer de la prostate dans la famille). Vous devez continuer à subir ces examens, notamment le dépistage de l'antigène prostatique spécifique (APS), pendant votre traitement par TEVA-TERAZOSIN.

Les effets de ce médicament :

TEVA-TERAZOSIN produit un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui permet au sang de circuler plus facilement à travers eux et aide à réduire la pression sanguine élevée.

TEVA-TERAZOSIN bloque également les récepteurs alpha₁-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. On peut donc observer une amélioration rapide du débit urinaire et des symptômes en 1 à 2 semaines.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser TEVA-TERAZOSIN si vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients, actif ou inertes, qui entrent dans sa composition.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de térazosine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés TEVA-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) :

1 mg : Amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc.

2 mg : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc.

5 mg : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc.

10 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-TERAZOSIN est offert en comprimés de :
1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Vous ne devez pas employer TEVA-TERAZOSIN si vous avez des antécédents de syncope mictionnelle (évanouissement pendant que vous urinez ou peu après).**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-TERAZOSIN si :

- vous faites de la basse pression ;
- vous prenez du sildénafil (p. ex. Viagra[®]), du tadalafil (p. ex. Cialis[®]) ou du vardénafil (Levitra[®]) ;
- vous avez des problèmes de foie ;
- vous avez des problèmes de reins ;
- vous avez subi ou devez subir une chirurgie de la prostate ;
- vous avez un cancer du pancréas ;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Si vous venez tout juste de commencer le traitement ou le reprenez après une interruption, abstenez-vous de conduire,

d'utiliser de la machinerie lourde ou d'effectuer toute tâche dangereuse jusqu'à ce que votre organisme se soit habitué à TEVA-TERAZOSIN. Prenez les mêmes précautions si votre dose vient d'être augmentée. En fait, lors de telles circonstances, évitez, pendant les 12 heures qui suivent la prise de TEVA-TERAZOSIN, toute situation où vous pourriez vous blesser en cas d'évanouissement. Si vous commencez à vous sentir étourdi, assoyez-vous ou étendez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, en vente libre ou non, y compris des produits de santé naturels.

En général, l'emploi d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) — comme le sildénafil (p. ex. Viagra®), le tadalafil (p. ex. Cialis®) ou le vardénafil (Levitra®) — est à éviter pendant le traitement par TEVA-TERAZOSIN, en raison du risque d'hypotension (basse pression sanguine) importante.

L'administration concomitante de TEVA-TERAZOSIN et de vérapamil (p. ex. Isoptin®, Tarka® ou Chronovera®) peut entraîner une chute de la pression sanguine et/ou une augmentation de la fréquence cardiaque chez les hypertendus.

Ne prenez pas ces médicaments en même temps que TEVA-TERAZOSIN sans d'abord demander conseil à votre médecin.

Chronovera®, Cialis®, Levitra® et Viagra® sont des marques de commerce de leur fabricants respectifs.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez les directives du médecin à la lettre sur la façon de prendre TEVA-TERAZOSIN. Vous commencerez par une dose de 1 mg au coucher. Vous devez prendre cette dose à chaque jour pendant la première semaine de traitement, comme vous l'a indiqué le médecin. Ce dernier augmentera graduellement la dose pour la porter à 2 mg, 5 mg ou 10 mg, selon votre réponse au traitement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg par jour.

Vos symptômes devraient s'améliorer 2 à 4 semaines après le début du traitement. Pendant le traitement par TEVA-TERAZOSIN, vous devrez subir des examens régulièrement pour évaluer l'état de votre prostate et mesurer votre tension artérielle.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région,

même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Si une personne que vous connaissez ou vous-même avez accidentellement pris une quantité de ce médicament supérieure à la dose prescrite, informez votre médecin ou le personnel de l'hôpital de la quantité en question et montrez-leur les comprimés. Même si la dose excédentaire est petite, tout surdosage doit être pris au sérieux.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne prenez jamais deux fois plus de médicament pour compenser une dose oubliée.

Si vous avez omis de prendre TEVA-TERAZOSIN pendant quelques jours, informez-en votre médecin, car vous devrez peut-être alors recommencer à la dose de 1 mg. Prenez garde au risque d'étourdissements.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Outre les effets recherchés, les médicaments peuvent également produire des effets indésirables, appelés aussi effets secondaires. Bien que les effets secondaires d'un médicament ne surviennent pas nécessairement tous, ceux qui se manifestent peuvent nécessiter des soins médicaux.

Même après la toute première dose, TEVA-TERAZOSIN peut causer une chute soudaine de la tension artérielle. Vous pourriez alors vous sentir étourdi, sur le point de vous évanouir ou avoir une sensation de tête légère, surtout en vous levant après avoir été assis ou couché. 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.

En raison de cet effet, le médecin pourrait vous avoir conseillé de prendre TEVA-TERAZOSIN au coucher. Si vous prenez TEVA-TERAZOSIN 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 TEVA-TERAZOSIN.

Les autres effets secondaires qui pourraient se manifester avec la prise de TEVA-TERAZOSIN sont les maux de dos, la constipation, la diarrhée, la somnolence ou l'envie de dormir, la sécheresse buccale, la flatulence, les maux de tête, l'impuissance, l'indigestion, une diminution de la libido, la congestion nasale, des nausées, l'envie fréquente d'uriner, l'incontinence urinaire — effet signalé surtout chez les femmes ménopausées —, la faiblesse et la prise de poids.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence cardiaque anormale, irrégulière ou rapide (palpitations)			√
Réaction allergique Enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, des yeux, des membres, de la gorge, ou difficulté à avaler ou à respirer (signe d'œdème de Quincke). Possibilité également d'angio-œdème intestinal, caractérisé par une douleur abdominale (accompagnée ou non de nausées et de vomissements). Si vous observez une enflure ou ressentez de la douleur dans ces régions, informez-en votre médecin immédiatement. Faites de même en cas de fièvre inexpliquée, d'éruption cutanée ou de démangeaisons.			√
Anxiété			√
Vue brouillée ou floue			√
Douleur thoracique			√
Diminution de la pression sanguine ou hypotension			√
Dépression	√		
Difficulté à respirer ou essoufflement			√
Somnolence ou assoupissement			√
Évanouissement			√
Inflammation ou douleur articulaires	√		
Érection permanente			√
Enflure des pieds ou des mains, œdème	√		
Éruption cutanée			√
Transpiration			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Contusion d'origine inconnue ou saignement plus abondant que d'habitude après une coupure			√
Infection des voies urinaires	√		
Vomissements			√
Faiblesse			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-TERAZOSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez TEVA-TERAZOSIN ainsi que tous vos autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés une fois passée la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Il est important que vous conserviez TEVA-TERAZOSIN dans son emballage d'origine.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

[fra.php](#)).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Teva Canada Limitée, au :

1-800-268-4127 p. 1255005 (anglais)

1-877-777-9117 (français)

ou en écrivant au : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Dernière révision : 19 décembre 2014