

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-PRAZOSIN

(chlorhydrate de prazosine)

Comprimés de 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg

Norme Teva

Antihypertenseur

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

Date de rédaction :
Le 28 septembre 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 149916

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine)

Comprimés de 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg

Norme Teva

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) est un antihypertenseur sympatholytique dont le mécanisme d'action principal consiste en un blocage compétitif des récepteurs alpha-adrénergiques postsynaptiques des vaisseaux. La prazosine agit davantage sur les récepteurs postsynaptiques alpha₁, inhibant ainsi la contraction du muscle vasculaire lisse en réponse à la norépinéphrine sans perturber l'action de ce neuromédiateur sur les récepteurs alpha₂. L'interruption brusque du traitement par la prazosine ne semble pas causer d'augmentation rebond de la tension artérielle. La prazosine ne semble pas non plus entraîner de tolérance.

Des études hémodynamiques ont montré que la diminution de la tension artérielle ne s'accompagne d'aucune variation importante du débit sanguin rénal ou du taux de filtration glomérulaire.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de deux types de comprimé de prazosine — TEVA-PRAZOSIN à 1 mg et à 2 mg et Minipress® à 2 mg —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à trois traitements.

	Moyenne géométrique		Moyenne arithmétique (CV)		
	Minipress® 1 x 2 mg	TEVA-PRAZOSIN 2 x 1 mg	Pourcentage de Minipress®	TEVA-PRAZOSIN 1 x 2 mg	Pourcentage de Minipress®
ASC _i (ng·h/mL)	67 70 (28)	71 74 (28)	106	69 72 (25)	103
ASC _i (ng·h/mL)	72 74 (27)	75 78 (28)	104	74 76 (24)	103
C _{max} (ng/mL)	18 19 (30)	21 22 (26)	117	21 22	117
t _{max} * (h)	1,15 (0,58)	0,81 (0,44)	—	0,90 (0,49)	—
t _{1/2} * (h)	2,58 (0,79)	2,73 (0,73)	—	2,91 (0,88)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart type) de deux types de comprimé de prazosine à 5 mg — TEVA-PRAZOSIN et Minipress® —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	TEVA-PRAZOSIN 1 x 5 mg	Minipress® 1 x 5 mg	Pourcentage de Minipress®
ASC _i (ng·h/mL)	200 205 (22)	200 207 (28)	100
ASC _i (ng·h/mL)	206 211 (22)	206 214 (28)	100
C _{max} (ng/mL)	44 45 (27)	41 43 (31)	107
t _{max} * (h)	2,04 (0,58)	2,52 (1,05)	—
t _{1/2} * (h)	2,65 (0,40)	2,76 (0,45)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

Chez la plupart des patients à jeun, les concentrations plasmatiques du médicament culminent au bout de 1 à 3 heure suivant l'administration du chlorhydrate de prazosine par voie orale. La tension artérielle commence à diminuer dans les deux heures qui suivent l'administration orale et atteint son plus bas niveau en 2 à 4 heures. Chez les patients qui reçoivent une dose d'entretien, il peut devoir s'écouler entre 4 et 6 semaines avant que le médicament n'exerce son plein effet.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension. La prazosine possède une action antihypertensive légère à modérée et s'emploie en association avec d'autres agents antihypertenseurs et(ou) avec des diurétiques dans le cadre d'un programme de traitement général, selon les besoins du patient. Dans les cas légers, TEVA-PRAZOSIN peut être employé comme traitement initial si le médecin juge qu'il est préférable d'utiliser un sympatholytique plutôt qu'un diurétique pour amorcer le traitement.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament.

MISES EN GARDE

L'administration de TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) peut causer une syncope et une perte de connaissance soudaine. Dans la plupart des cas, cet effet résulte, croit-on, d'une hypotension orthostatique excessive. Il est cependant arrivé, à quelques reprises, que des épisodes de syncope aient été associés à un accès de tachycardie grave, avec une fréquence cardiaque se

situant entre 120 et 160 bpm. La syncope est rare lorsqu'on augmente la dose graduellement — tel qu'on le décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION —, mais le risque est plus élevé si la dose initiale dépasse 0,5 mg. Des épisodes de syncope ont été observés 30 à 90 minutes après l'administration de la dose initiale. Des cas ont également été signalés lors d'une augmentation de la dose ainsi que chez des patients déjà sous diurétiques ou autres antihypertenseurs chez qui le chlorhydrate de prazosine a été ajouté au schéma thérapeutique. On recommande donc que la dose initiale se limite à 0,5 mg *bid* ou *tid*, et que l'augmentation de la posologie se fasse de manière graduelle. Il est également recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on ajoute un autre antihypertenseur au schéma thérapeutique du patient, quel que soit l'antihypertenseur additionnel en question.

L'ajout de TEVA-PRAZOSIN au schéma thérapeutique d'un patient dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée adéquatement par l'administration de fortes doses d'un bêtabloquant, comme le propranolol, peut provoquer une hypotension aiguë. Par conséquent, pour réduire le risque d'hypotension aiguë chez ce type de patients, on doit d'abord diminuer la dose du bêtabloquant avant de commencer à administrer TEVA-PRAZOSIN. On recommande aussi fortement de commencer le traitement par TEVA-PRAZOSIN par l'administration de faibles doses (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

En cas de syncope, placer le patient en position couchée et user de mesures de soutien. La syncope est spontanément résolutive et, dans la plupart des cas, il n'y a pas de récurrence lorsque le patient commence à recevoir une dose d'entretien régulière. Il faut avertir le patient d'éviter les situations dans lesquelles il pourrait se blesser si une syncope devait survenir. Cette précaution est particulièrement importante au début du traitement, période pendant laquelle la dose est ajustée.

Les symptômes associés à une chute de la tension artérielle, à savoir les étourdissements et la sensation de tête légère, sont plus fréquents que la perte de connaissance. On doit mettre les patients en garde contre les effets indésirables possibles du médicament et les conseiller sur les mesures à prendre le cas échéant.

Emploi durant la grossesse

À moins que les effets potentiels ne surpassent les risques pour la mère et l'enfant, l'emploi de TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) n'est pas recommandé durant la grossesse ou l'allaitement. En effet, bien que les études menées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, l'innocuité du chlorhydrate de prazosine n'a pas été évaluée chez les femmes enceintes ni chez celles qui allaitent.

Emploi chez les enfants

L'innocuité de TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) n'ayant pas été établie chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les moins de 12 ans.

PRÉCAUTIONS

Emploi chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave

Certains patients présentant d'insuffisance rénale modérée ou grave ont répondu à l'administration de doses de chlorhydrate de prazosine plus faibles que celles utilisées habituellement. C'est pourquoi on recommande de commencer le traitement par l'administration d'une dose quotidienne de TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) de 0,5 mg, et d'user de prudence chaque fois que l'on augmente la dose.

Interactions médicamenteuses

L'effet hypotenseur de la prazosine peut être plus prononcé lorsque cet agent est administré en concomitance avec des diurétiques ou avec d'autres agents hypotenseurs, en particulier des bêtabloquants. La posologie doit donc être soigneusement ajustée lorsque ces médicaments sont employés concurremment (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — Emploi avec d'autres agents).

L'expérience clinique est limitée, mais aucune interaction médicamenteuse défavorable n'est survenue par suite de l'administration concomitante de chlorhydrate de prazosine et des médicaments suivants : 1) glucosides cardiotoniques : digitale et digoxine ; 2) hypoglycémiant : insuline, chlorpropramide, phenformine, tolazamide et tolbutamide ; 3) tranquillisants et sédatifs : chlordiazépoxyde, diazépam et phénobarbital ; 4) agents pour le traitement de la goutte : allopurinol, colchicine et probénécide ; 5) antiarythmiques : procaïnamide et quinidine ; 6) analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires : propoxyphène, aspirine, indométhacine et phénylbutazone.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions associées le plus fréquemment au chlorhydrate de prazosine sont les suivantes : étourdissements orthostatiques (10,3 %), nausées (4,9 %), somnolence (7,6 %), céphalées (7,8 %), palpitations (5,3 %), faiblesse (6,5 %) et fatigue/malaises (6,9 %). Dans la plupart des cas, l'effet secondaire disparaît avec la poursuite du traitement ou peut être toléré sans que la dose n'ait à diminuer. Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés (certains dans de rares cas seulement) lors de l'administration de chlorhydrate de prazosine.

Appareil digestif : vomissements, diarrhée, constipation, malaise/douleur abdominale, anomalie de la fonction hépatique, pancréatite.

Appareil cardiovasculaire : syncope (voir MISES EN GARDE), œdème, dyspnée, tachycardie.

Système nerveux : nervosité, vertiges, dépression, paresthésie, hallucinations.

Peau : éruptions cutanées, prurit, alopécie, lichen plan.

Appareil génito-urinaire : pollakiurie, incontinence, impuissance, priapisme.

Yeux, oreilles, nez, gorge : vue brouillée, rougissement de la sclère, épistaxis, acouphène, xérostomie, congestion nasale.

Autres effets : diaphorèse, fièvre.

Des cas isolés de taches pigmentaires et de rétinopathie grave ainsi que quelques cas de cataracte ont été signalés. La relation de cause à effet dans ces cas précis n'a pas été établie avec exactitude, car bon nombre de fois, les observations initiales étaient inadéquates.

Aucune anomalie ophtalmologique associée au médicament n'a été signalée dans les études où les patients, après examen initial adéquat, ont subi un examen du fond de l'œil ainsi qu'un examen par lampe à fente.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Les symptômes observés chez un enfant de 2 ans ayant ingéré accidentellement au moins 50 mg de chlorhydrate de prazosine ont été une somnolence profonde accompagnée d'une diminution des réflexes. Aucune diminution de la tension artérielle n'a été notée et l'enfant s'est remis sans séquelles.

Traitement

Le soutien de la fonction cardiovasculaire est d'une importance capitale en cas d'hypotension causée par le surdosage. La fréquence cardiaque peut être normalisée et la tension artérielle restaurée en plaçant le patient en décubitus dorsal. L'administration de vasopresseurs est recommandée et, si besoin est, le choc doit être traité par expansion volumique. Surveiller et soutenir la fonction rénale au besoin. Les données de laboratoire indiquent que la prazosine n'est pas dialysable en raison du fait que ce médicament est lié aux protéines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : Pour obtenir une dose initiale de 0,5 mg lors de l'ajustement posologique, diviser un comprimé TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) sécable à 1 mg en deux.

La dose initiale, de 0,5 mg, doit être prise avec des aliments, de préférence pendant le repas du soir, et au moins 2 à 3 heures avant le coucher. On augmentera ensuite la posologie graduellement, en administrant au patient 0,5 mg *bid* ou *tid* pendant au moins 3 jours. Après cette période, la dose pourra être doublée en fonction de l'effet hypotenseur si le patient n'a pas eu d'effet indésirable, de sorte qu'il recevra 1,0 mg *bid* ou *tid* pendant 3 autres journées au moins. Par la suite, la dose sera augmentée graduellement en fonction de la réponse du patient à l'effet

hypotenseur du médicament. En général, si une dose donnée est susceptible de produire une réponse, celle-ci survient après 1 à 14 jours de traitement. Une fois qu'on en a observé une, on doit poursuivre le traitement à la dose qui l'a provoquée jusqu'à ce que la réponse soit optimale. À partir de ce moment, la posologie peut être augmentée graduellement, jusqu'à obtention de l'effet désiré, ou jusqu'à ce que la dose maximale de 20 mg/jour soit atteinte.

La dose d'entretien peut être administrée en deux prises quotidiennes.

On recommande d'amorcer le traitement par l'administration de 0,5 mg par jour chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave, et d'augmenter la posologie graduellement.

EMPLOI AVEC D'AUTRES AGENTS

Patients prenant des diurétiques

Après avoir ramené la dose du diurétique à la dose d'entretien pertinente, commencer le traitement par TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) en administrant une dose de 0,5 mg *bid* ou *tid*. Après une période d'observation initiale, augmenter graduellement la dose de TEVA-PRAZOSIN en fonction de la réponse du patient.

Patients prenant d'autres antihypertenseurs

Comme des effets additifs risquent de se produire, la dose de l'autre agent (p. ex., propranolol*, ou autre bêtabloquant*, alpha-méthyl dopa, réserpine, clonidine*, etc.) doit être réduite et l'administration de TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) doit débiter à raison de 0,5 mg administré *bid* ou *tid*. Toute augmentation posologique doit être faite en fonction de la réponse du patient.

* Il faut prendre des précautions appropriées lorsque l'on réduit la dose de ces antihypertenseurs.

Patients traités par TEVA-PRAZOSIN devant recevoir un autre agent antihypertenseur

Avant d'ajouter un diurétique ou un autre antihypertenseur au schéma thérapeutique d'un patient sous TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine), la dose de ce dernier doit être ramenée à 1 mg ou 2 mg *bid* ou *tid*, puis rajustée de nouveau par augmentation graduelle.

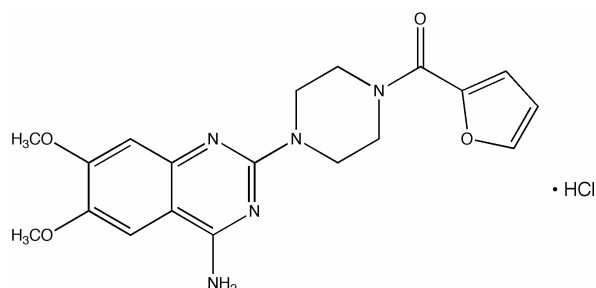
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de prazosine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-(2-furanylcabonyl)pipérazine

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$; 419,87

Description : Le chlorhydrate de prazosine se présente sous forme de poudre cristalline blanche légèrement soluble dans l'eau et dans une solution de NaCl isotonique.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Conserver les doses unitaires à l'abri de la lumière et de l'humidité élevée, entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-PAZOSIN est offert dans les teneurs suivantes :

1,0 mg : Un comprimé biconvexe orange en forme de capsule portant l'inscription « no|vo » gravée d'un côté et le chiffre « 1 » gravé de l'autre contient l'équivalent de 1,0 mg de prazosine sous forme de chlorhydrate.

2,0 mg : Un comprimé biconvexe blanc de forme ronde portant l'inscription « novo » gravée d'un côté et le chiffre « 2 » entre deux rainures verticales de l'autre contient l'équivalent de 2,0 mg de prazosine sous forme de chlorhydrate.

5,0 mg : Un comprimé biconvexe blanc en forme de losange portant l'inscription « no|vo » gravée d'un côté et le chiffre « 5 » gravé de l'autre contient l'équivalent de 5,0 mg de prazosine sous forme de chlorhydrate.

Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Effet hypotenseur

L'effet hypotenseur du chlorhydrate de prazosine a été étudié *in vitro* comme *in vivo*. Ainsi chez le chien, l'administration intraveineuse de la prazosine a produit une hypotension prolongée accompagnée d'une diminution de la résistance périphérique totale. Une hausse passagère du débit et de la fréquence cardiaques a également été observée, de même qu'une augmentation du débit sanguin dans les lits vasculaires fémoral, rénal et splanchnique. Aucune dépression de la réponse cardiaque ni blocage des ganglions sympathiques ou des neurones adrénérgiques n'ont été observés à la suite de la stimulation électrique des nerfs cardioaccélérateurs. Chez l'animal intact, le chlorhydrate de prazosine contrecarre la réponse pressive à l'épinéphrine, mais lorsque les vaisseaux sont privés de tonus sympathique, par blocage ganglionnaire, l'action vasodilatatrice ne diminue que légèrement.

On pense que l'effet hypotenseur du chlorhydrate de prazosine résulte de la vasodilatation des vaisseaux, phénomène qui dépend et de la réaction directe du muscle vasculaire lisse, et de l'activité sympatholytique périphérique de l'agent. L'analyse *in vitro* de l'activité sympatholytique montre que le chlorhydrate de prazosine produit une modulation de la fonction des récepteurs alpha-adrénérgiques non pas en réalisant une inhibition par fixation, mais plutôt en agissant à distance de ceux-ci, d'une manière qui n'empêche pas les réflexes compensatoires.

L'effet hypotenseur du chlorhydrate de prazosine administré par voie intraveineuse chez le chien peut être aboli par la perfusion intraveineuse de métaraminol ou de norépinéphrine.

Autres effets

Le chlorhydrate de prazosine, administré chez le rat à des doses considérablement plus élevées que celles nécessaires à l'obtention d'un effet antihypertenseur, a une légère action dépressive sur le SNC. À ces doses élevées, la prazosine diminue également la norépinéphrine cardiaque [sic] et possède une activité hypoglycémiant chez le rat. La prazosine a causé une diurèse chez le chien anesthésié, mais par voie orale, la même dose administrée à des chiens et à des souris conscients a entraîné une rétention liquidienne.

Les études cliniques menées à ce jour indiquent que le chlorhydrate de prazosine n'augmente pas l'activité rénine plasmatique.

Métabolisme

Chez l'homme, l'administration de chlorhydrate de prazosine par voie orale donne lieu à des concentrations maximales généralement faibles et variables. On a ainsi rapporté des concentrations sériques de pointe d'environ $23,0 \pm 10,5$ ng/mL 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 2 mg par voie orale.

Bien que le chlorhydrate de prazosine se lie abondamment aux protéines plasmatiques humaines (97 %), sa demi-vie plasmatique étant de 1,77 à 4,55 heures, il est quand même éliminé rapidement de la circulation. Aucune accumulation apparente ni diminution des concentrations plasmatiques du médicament ne sont observées à la suite de l'administration chronique.

Aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations plasmatiques maximales et la diminution de la tension artérielle, entre la fréquence d'utilisation et l'échec des taux thérapeutiques et la réponse pressive artérielle moyenne [sic] ou entre la concentration plasmatique totale du médicament et l'effet biologique. La relation entre les concentrations plasmatiques du médicament et la réponse biologique est quelque peu obscure ; l'effet du médicament dure environ 10 heures, ce qui dépasse en effet la durée que la courte demi-vie plasmatique donne à prévoir.

Étant donné que certains des métabolites du médicament ne peuvent être détectés, la mesure de l'excrétion urinaire par dosage chimique donne de faibles valeurs. De plus, il est probable que l'élimination biliaire, préférentielle chez le rat et le chien, le soit aussi chez l'être humain. En effet, il semble que le rat, le chien et l'être humain excrètent tous des métabolites semblables. Les voies métaboliques du chlorhydrate de prazosine comprennent la *O*-déméthylation, l'hydrolyse du lien amide, la glucuronoconjugaison et, dans une moindre mesure, l'ouverture du cycle pipérazinique et la *N*-désalkylation. Il semble que la *O*-désalkylation et la glucuronoconjugaison soient plus rapides, et que le métabolisme du cycle pipérazinique soit moins important. Les principales entités excrétées sont la 6-*O*-desméthylprazosine libre et son glucuronoconjugué, accompagnées d'une petite quantité de 7-*O*-desméthylprazosine et de son glucuronoconjugué.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau ci-dessous présente les résultats d'études sur la toxicité aiguë d'une dose unique de chlorhydrate de prazosine.

Espèce animale	Sexe	DL ₅₀ orale (mg/kg)	DL ₅₀ intrapéritonéale (mg/kg) [IC ₉₅ %]
Souris	M&F	> 5000	84 [62 – 113]
Rat	M&F	> 2000	141 [121 – 165]

Les signes de toxicité observés après l'administration de chlorhydrate de prazosine comprennent la dépression, une diminution de la respiration, le ptosis, des contorsions, de l'ataxie, des tremblements et des convulsions. Ces manifestations ont, pour la plupart, été observées autant chez la souris que chez le rat, quelle qu'ait été la voie d'administration.

Dans le cadre d'une étude de 30 jours sur la toxicité orale du composé, des beagles ont reçu des doses de prazosine de 2, 10 ou 40 mg/kg 7 jours par semaine. Tous les animaux ont survécu à ce traitement. Des effets dose-dépendants ont été observés chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, à savoir un ptosis, une ataxie et un relâchement de la membrane nictitante. Vomissements, diarrhée et diminution de l'activité ont également été notés chez tous les animaux traités, de même que des ondes T pointues. Une diminution du réflexe pupillaire a été constatée chez les animaux sous doses intermédiaire ou élevée, et une diminution dose-dépendante du poids du thymus ainsi qu'une augmentation dose-dépendante du poids de la rate ont été observées. Les examens macroscopique et histologique ont révélé une congestion de la rate chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire ou élevée, laquelle rate présentait des vaisseaux dilatés contenant du sang. Une dilatation des vaisseaux hépatiques et une dégénérescence des hépatocytes péricentraux ont été observées chez les animaux ayant reçu la dose élevée.

Toxicité chronique

Dans le cadre d'une étude de 1 an sur la toxicité chronique du composé, des beagles des deux sexes ont reçu des doses orales de prazosine de 2, 10 ou 25 mg/kg 7 jours par semaine. Une atrophie et une dégénérescence testiculaires ont été observées chez tous les mâles ayant reçu la dose élevée, effet qui, chez 2 des 4 animaux, était accompagné d'une atrophie et d'une fibrose de la prostate. Outre ces manifestations, une hypertrophie de la rate, probablement associée au médicament, a été observée chez tous les animaux traités.

(Dans les études cliniques menées chez l'être humain, les effets possibles du médicament sur la fonction testiculaire ont été surveillés par dosage des 17-cétostéroïdes urinaires chez 105 patients. Aucun effet imputable au médicament n'a été observé. L'analyse courante du sperme de 27 patients ayant reçu du chlorhydrate de prazosine pendant une période allant jusqu'à 51 mois n'a révélé aucune anomalie.)

Dans le cadre d'une étude de 18 mois sur la toxicité orale du composé, des rats ont reçu des doses de prazosine de 5, 25, 75 ou 150 mg/kg/jour, administrées par le biais de leur alimentation. Les effets toxiques d'origine médicamenteuse comprenaient une atrophie et(ou) une dégénérescence des testicules accompagnées d'une adhérence inguinale et(ou)scrotale, des cas de cataractes bilatérales et de rétinopathie proliférante et des cas de dégénérescence et(ou) de nécrose hépatiques. Les effets sur les testicules étaient associés à la dose et ont été observés à toutes les doses, sauf à celle de 5 mg/kg. Seules les doses de 75 et de 150 mg/kg ont donné lieu à une toxicité oculaire. La rétinopathie proliférante était associée au médicament, mais non à la dose, contrairement aux cas de cataractes. Seules les doses de 75 et de 150 mg/kg ont donné lieu à une dégénérescence et(ou) une nécrose hépatiques importantes, effet qui était associé à la dose.

Études sur la reproduction

Des doses de prazosine de 0, 25 et 75 mg/kg/jour ont été administrées par voie alimentaire à des rats, pendant 7 mois dans le cas des mâles et du 14^e jour avant l'accouplement jusqu'au 13^e jour de la gestation dans le cas des femelles. Un autre groupe de femelles a reçu des doses de 0, 5, 25 ou 75 mg/kg/jour jusqu'au 21^e jour de la gestation [sic]. Une diminution de la fécondité a été observée dans le groupe sous dose élevée (30 % p/r à 80 % dans le groupe témoin) et, dans les

groupes traités, le nombre de petits par portée les 1^{er}, 4^e et 21^e jours après la naissance a accusé une légère diminution. Aucune anomalie macroscopique, viscérale ou squelettique n'a été observée chez les petits ayant trépassé, mais le poids des rejets, 21 jours après la naissance, était plus faible dans les groupes de traitement que dans le groupe témoin.

Tératologie

Des doses de prazosine de 0, 25 et 75 mg/kg ont été administrées à des rates et à des lapines, du 5^e au 15^e jour de la gestation dans le cas des premières, et du 5^e au 18^e jour de la gestation dans le cas des secondes. Exception faite d'un cranioschisis chez un lapereau du groupe à faible dose, aucune anomalie macroscopique externe, viscérale ou squelettique (après coloration) n'a été observée chez les petits.

RÉFÉRENCES

1. Bolli P, Simpson FO. A preliminary clinical trial of prazosin; a new oral antihypertensive agent. *N Zealand Med J* 1974; 79:969-72.
2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Prazosin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1977; 14:163-97.
3. Cavero I, Roach AG. The pharmacology of prazosin, a novel antihypertensive agent. *Life Sci* 1980; 27:1525-40.
4. Cohen BM. Prazosin hydrochloride (CP-12, 229-1), an oral antihypertensive agent: Preliminary clinical observations in ambulatory patients. *J Clin Pharmacol* 1970; 10:408-17.
5. Jaillon P. Clinical pharmacokinetics of prazosin. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5:365-76.
6. Kincaid-Smith P. Alpha blockade. An overview of efficacy data, *Am J Med* 1987; 82:21-5.
7. Kincaid-Smith P. Vasdilators in the treatment of hypertension. *Med J Aust.* 1975; 1:7-9.
8. Kincaid-Smith P, MacDonald IM, Hua A, Laver MC, Fang P. Changing concepts in the management of hypertension. *Med J Aust* 1975; 1:327-32.
9. Koch-Weser J, Graham RM, Pettinger WA, Prazosin. *N Engl J Med* 1979; 300:232-6.
10. Morrison B, Prazosin hydrochloride: A vasodilating agent for use in lowering left ventricular end diastolic pressure, *Drug Intell Clin Pharm* 1979; 13:212-5.
11. Mroczek WJ, Fotiu S, Davidov ME, Finnerty FA Jr. Prazosin in hypertension: A double-blind evaluation with methyldopa and placebo. *Curr Ther Res* 1974; 16:769-77.
12. Okun R. Effectiveness of prazosin as an initial antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51:644-50.
13. Reid JL, Vincent J. Clinical pharmacology and therapeutic role of prazosin and related alpha-adrenoceptor agonists. *Cardiology* 1986; 73:164-74.
14. Stanaszek WF, Kellerman D, Brogden RN, Romankiewicz JA. Prazosin update. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1983; 25:339-84.
15. Stokes GS, Mennie BA, Marwood JF. Ketanserin and prazosin: A comparison of antihypertensive and biochemical effects, *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:56-63.

16. Taylor JA, Twomey TM, Schach Von Vittenau M. The metabolic fate of prazosin. *Xenobiotica* 1977; 357-64.
17. Weber MA, Stokes GS. Treatment of hypertension with an antihypertensive agent possessing vasodilator activity. *Med J Aust, Special Supplement* 1975;1:9-11.
18. Étude de biodisponibilité comparative des comprimés TEVA-PRAZOSIN (chlorhydrate de prazosine) à 1 mg et à 2 mg effectuée le 11 décembre 1987. Données internes de Teva Canada Limitée.
19. U.S.F.D.A. Summary basis of approval document for Minipress (prazosin hydrochloride) including medical and toxicology reviews, NDA #17-442, F.O.I. Services Inc., Rockville, Maryland.
20. Physicians' Desk Reference, 40th edition, Medical Economics Company Inc., Oradell, N.J. 1986;142'0-21.