

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-TERAZOSIN

Comprimés de chlorhydrate de térazosine

à 1 mg, à 2 mg, à 5 mg et à 10 mg

Antihypertenseur

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

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 17 novembre 2014

Numéro de contrôle : 179465

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	4
EFFETS SECONDAIRES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ÉTUDES CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	42

Pr MYLAN-TERAZOSIN

Comprimés de chlorhydrate de térazosine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 1 mg	amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
	Comprimé à 2 mg	amidon de maïs, AD&C jaune n° 6, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
	Comprimé à 5 mg	amidon de maïs, oxyde de fer, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
	Comprimé à 10 mg	amidon de maïs, AD&C bleu n° 2, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) est indiqué dans le traitement :

- de l'hypertension légère ou modérée.
- des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Hypertension

On emploie MYLAN-TERAZOSIN dans le cadre d'un traitement général en association avec un diurétique thiazidique et (ou) d'autres antihypertenseurs selon les besoins du patient. On peut donner MYLAN-TERAZOSIN en monothérapie aux patients chez qui les autres médicaments ont causé des effets secondaires ou se sont révélés inadéquats.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Le début d'action de MYLAN-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). MYLAN-TERAZOSIN ne retarde ni n'arrête l'évolution de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Les effets à long terme de chlorhydrate de térazosine 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 MYLAN-TERAZOSIN.

Pédiatrie (personnes < 18 ans) :

Chlorhydrate de térazosine n'a pas été étudié chez l'enfant et, par conséquent, son emploi dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

Le traitement par MYLAN-TERAZOSIN peut avoir des bienfaits limités chez les patients de plus de 75 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à MYLAN-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine), à ses analogues ou à l'un des ingrédients de la composition de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- On ne doit pas administrer MYLAN-TERAZOSIN aux patients qui ont des antécédents de syncope mictionnelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Syncope et effet de la « première dose »**).

Généralités

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 MYLAN-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 MYLAN-TERAZOSIN pour s'assurer qu'il ne souffre pas d'un cancer de la prostate.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les études ont démontré que 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, 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. Chlorhydrate de térazosine n'était pas 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 »

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 chlorhydrate de térazosine.

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 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, 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 MYLAN-TERAZOSIN aux patients qui ont des antécédents de syncope mictionnelle.

L'administration concomitante de 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 2**).

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

La prudence est de mise lorsque des inhibiteurs de la PDE5 comme le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont administrés en concomitance avec des alpha-bloquants. Les inhibiteurs de la PDE5 et les bloqueurs alpha-adrénergiques sont des vasodilatateurs et produisent des effets hypotenseurs. Lorsque des vasodilatateurs sont utilisés en concomitance, des effets additifs sur la tension artérielle peuvent être anticipés. Chez certains patients, l'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments peut abaisser la tension artérielle de manière importante, ce qui peut entraîner une hypotension symptomatique. On a signalé des cas d'hypotension lorsque chlorhydrate de térazosine était administré simultanément avec des inhibiteurs de la PDE5 (voir

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut prendre en considération les facteurs suivants :

- L'état des patients suivant un traitement par des alpha-bloquants doit être stable avant qu'ils commencent à prendre des inhibiteurs de la PDE5. Les patients qui présentent une instabilité hémodynamique alors qu'ils prennent des alpha-bloquants courent un risque accru de présenter une hypotension symptomatique avec l'emploi concomitant des inhibiteurs de la PDE5.
- Les patients dont l'état est stable avec un traitement par des alpha-bloquants doivent commencer à prendre des inhibiteurs de la PDE5 à la dose la plus faible.
- L'innocuité des inhibiteurs de la PDE5 et des alpha-bloquants administrés en concomitance peut être réduite par d'autres facteurs, comme une déplétion du volume intravasculaire, et par d'autres traitements antihypertenseurs.

Hypotension orthostatique

La syncope est l'effet orthostatique le plus grave de 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 de chlorhydrate de térazosine sont plus marqués, même dans un traitement au long cours, peu de temps après l'administration.

Œdème périphérique

Le traitement par MYLAN-TERAZOSIN peut entraîner une rétention liquidienne et donc un gain pondéral. Dans des études comparatives avec placebo, les hommes et les femmes ayant reçu 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

MYLAN-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 (taux de créatinine sérique > 2 mg/dL ou d'aspartate aminotransférase [AST ou SGOT] > 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale ou taux équivalent sur l'échelle internationale).

Foie/voies biliaires/pancréas

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucun renseignement sur l'administration de chlorhydrate de térazosine aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique.

Considérations périopératoires

Chirurgie de la cataracte

On a observé un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire pendant la chirurgie de la cataracte chez certains patients recevant ou ayant déjà reçu des alpha-1-bloquants. Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris détendu qui ondule sous l'influence des courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standards, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. L'ophtalmologiste du patient doit être prêt à modifier sa technique chirurgicale, par exemple en utilisant des rétracteurs d'iris à crochets, des anneaux de dilatation de l'iris ou des substances visco-élastiques. L'arrêt du traitement par les alpha-1-bloquants avant la chirurgie de la cataracte ne semble pas bénéfique.

Reins

Les patients à qui l'on administre MYLAN-TERAZOSIN et qui souffrent d'insuffisance rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Quelques études du comportement pharmacocinétique du chlorhydrate de térazosine 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 chlorhydrate de térazosine prise per os sont excrétés par les reins sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes telles que spasme du larynx et (ou) œdème de Quincke (angio-œdème) aux lèvres, à la langue ou au pharynx ont été rarement signalées chez des patients recevant chlorhydrate de térazosine (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Le cas échéant, il faut immédiatement cesser le traitement, 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 fertilité 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 du chlorhydrate de térazosine par voie orale pendant une année ou deux a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de l'atrophie testiculaire chez les rats à qui l'on avait administré 40 et 250 mg/kg/jour, mais non chez les rats ayant reçu 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 particulières

Femmes enceintes

On n'a pas établi l'innocuité de chlorhydrate de térazosine au cours de la grossesse. On ne recommande donc pas l'administration de MYLAN-TERAZOSIN 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 péri- et postnatal du rat, un nombre significativement plus grand de ratons dont les mères avaient reçu 120 mg/kg/jour sont morts dans les trois semaines suivant leur naissance que dans le groupe témoin.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le chlorhydrate de térazosine est excrétée 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)

On ne recommande pas d'administrer chlorhydrate de térazosine aux enfants, car on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de ce produit chez cette population.

Personnes âgées (> 65 ans)

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on administre MYLAN-TERAZOSIN à des patients âgés, en raison du risque d'hypotension orthostatique. On a observé une tendance à l'augmentation, liée à l'âge, de l'incidence des étourdissements, de la vision trouble et de la syncope chez les patients âgés recevant ce médicament. Le traitement par chlorhydrate de térazosine peut avoir des bienfaits limités chez les patients de plus de 75 ans.

Surveillance et 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 études cliniques comparatives. De tels résultats laissent croire à une hémodilution. Le traitement par 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 secondaires du médicament

Hypertension

On a calculé l'incidence des effets secondaires d'après des études cliniques portant sur 1 986 patients hypertendus prenant chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments.

L'effet secondaire le plus grave de chlorhydrate de térazosine est la syncope qui survient chez environ 1 % des patients.

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 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 1 171 patients atteints d'HBP, 0,7 % des patients ont souffert de syncope à la suite de l'administration de chlorhydrate de térazosine.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets secondaires les plus fréquents (> 1 %)

Hypertension

Les effets secondaires les plus fréquents, observés chez 1 % ou plus des patients hypertendus recevant chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments, sont présentés au **tableau 1**.

Tableau 1 Effets secondaires observés dans le cadre d'études cliniques chez des patients hypertendus recevant chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments	
	Chlorhydrate de térazosine n = 1 986 (%)
Organisme entier	
Céphalées	14,1
Asthénie	11,0
Œdème périphérique	3,6
Douleurs thoraciques	2,2
Douleurs abdominales	1,5
Œdème	1,3
Œdème facial	1,0
Appareil cardiovasculaire	
Palpitations	4,6
Tachycardie	2,9
Syncope	1,0
Appareil digestif	
Nausées	3,9
Xérostomie (sécheresse de la bouche)	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	
Vision trouble	1,4
Troubles oculaires	1,2
Appareil génito-urinaire	
Impuissance	1,1

Tableau 1 Effets secondaires observés dans le cadre d'études cliniques chez des patients hypertendus recevant chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments	
	Chlorhydrate de térazosine n = 1 986 (%)
Divers	
Douleurs dans les extrémités	1,8

Hypertrophie bénigne de la prostate

Dans des études cliniques comparatives et non comparatives portant sur 1 171 patients atteints d'HBP, les effets secondaires les plus fréquents ($\geq 1\%$) 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 %), douleurs dorsales (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 secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

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 :	Douleurs dorsales, gain pondéral, 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 :	Acouphènes, altération du goût.
Appareil génito-urinaire :	Mictions fréquentes, dysurie.
Divers :	Hypokaliémie, hypophosphatémie, baisse de la libido.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Appareil cardiovasculaire :	Syncope, tachycardie.
Troubles métaboliques et nutritionnels :	Œdème périphérique, gain de poids.
Système nerveux :	Baisse de la libido.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Organisme entier :	Fièvre, douleurs au cou et douleurs aux épaules. Des cas d'anaphylaxie ont rarement été signalés; des cas d'œdème de Quincke (angio-œdème) et d'hypersensibilité ont été signalés.
Appareil cardiovasculaire :	Vasodilatation. Des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés.
Appareil digestif :	Constipation et flatulences.
Système nerveux :	Anxiété.
Appareil respiratoire :	Bronchite, épistaxis et symptômes de la grippe.
Organes des sens :	Conjonctivite.
Appareil génito-urinaire :	Priapisme, infection urinaire et incontinence urinaire, surtout chez la femme ménopausée.
Appareil locomoteur :	Arthralgie, arthrite, troubles des articulations et myalgie.
Système hématopoïétique :	Des cas de thrombocytopénie ont été signalés.
Troubles métaboliques et nutritionnels :	Goutte.

Pendant la chirurgie de la cataracte, une variante du syndrome de pupille étroite appelée « syndrome de l'iris hypotonique peropératoire » a été signalée chez certains patients prenant des alpha-1-bloquants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le tableau suivant fournit une liste des interactions médicament-médicament potentielles attribuables à des facteurs pharmacocinétiques.

Tableau 2			
Interactions potentielles entre chlorhydrate de térazosine et d'autres médicaments			
Médicaments administrés en concomitante	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Vérapamil	P/ÉC	Élévation significative de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} du chlorhydrate de térazosine chez des patients hypertendus Comportement pharmacocinétique du vérapamil non modifié	Des cas d'hypotension symptomatique, et parfois même de tachycardie, ont été observés lorsque chlorhydrate de térazosine a été administré en concomitance avec le vérapamil. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs de la PDE5 [p. ex. : sildénafil, vardénafil et tadalafil].	P/É	Des cas d'hypotension ont été signalés avec l'utilisation de chlorhydrate de térazosine en concomitance avec des inhibiteurs de la PDE5 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Hypotension symptomatique.
Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle			

Dans des études comparatives, on a ajouté chlorhydrate de térazosine à des diurétiques et à plusieurs bêta-bloquants; à part l'addition des effets antihypertenseurs, on n'a observé aucune interaction imprévue. On a en outre administré 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. On a utilisé chlorhydrate de térazosine chez au moins 50 patients recevant l'un ou l'autre type de médicaments suivants : 1) analgésiques et anti-inflammatoires (acétaminophène, acide acétylsalicylique, codéine, ibuprofène, indométacine); 2) antibiotiques (érythromycine, triméthoprime et sulfaméthoxazole); 3) anticholinergiques et 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) hypoglycémiants; 10) sédatifs et tranquillisants (diazépam).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension

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

Lorsqu'on ajoute MYLAN-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 MYLAN-TERAZOSIN, il peut être nécessaire de réduire la dose de MYLAN-TERAZOSIN, puis de l'augmenter avec prudence.

Hypertrophie bénigne de la prostate

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Dose initiale

La dose de départ pour tous les patients est de 1 mg de MYLAN-TERAZOSIN au coucher, et cette dose ne doit en aucun cas être dépassée. 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 MYLAN-TERAZOSIN est grandement réduite à 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

Dose initiale

La dose de départ pour tous les patients est de 1 mg de MYLAN-TERAZOSIN au coucher, et cette dose ne doit en aucun cas être dépassée au cours de la première semaine. 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 des 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 s'écouler quatre semaines de traitement par MYLAN-TERAZOSIN avant l'apparition d'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 deux semaines, mais cela peut prendre six 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 MYLAN-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 MYLAN-TERAZOSIN doit également être interrompu si ce dernier entraîne des effets secondaires plus inconfortables que les symptômes de l'HBP ou si le patient présente une complication urinaire pendant le traitement.

Dose oubliée

Si le traitement est interrompu pendant quelques jours ou davantage, il faut reprendre le traitement au début en administrant la dose initiale.

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Dans les cas d'hypotension consécutive à l'administration de MYLAN-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 inadéquate, on doit d'abord traiter l'état de choc en administrant des expanseurs de volume. 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 maintenir. Les épreuves de laboratoire indiquent que le chlorhydrate de térazosine se fixe en grande partie aux protéines; par conséquent, la dialyse peut n'avoir aucun bienfait pour le patient.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Hypertension

On croit que les effets antihypertenseurs de 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-adrénergiques 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 mm Hg.

Des mesures limitées effectuées au moment de la réponse maximale (de deux à trois heures après l'administration) pendant un traitement au long cours par 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 à 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 de chlorhydrate de térazosine. Au cours des trois heures qui suivent 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 chlorhydrate de térazosine en monothérapie, une baisse légère, mais statistiquement significative (3 %), du cholestérol total ainsi que 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 lipoprotéines de haute densité et de triglycérides comparativement au groupe prenant un placebo.

Hypertrophie 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

	C_{max}	t_{1/2} (h)	ASC₀₋₄₈	Clairance	Volume de distribution
Moyenne, dose unique (voie i.v.)	--	12 h	--	Plasmatique : 80 mL/min Rénale : 10 mL/min	25 à 30 L
Moyenne, dose unique (comprimé de 1 mg)	21 ng/mL	--	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 base libre atteignent un maximum en une heure environ puis diminuent; la demi-vie (t_{1/2}) est de douze heures approximativement.

Métabolisme

Près de 90 à 94 % du médicament se fixent aux protéines plasmatiques; cette liaison est constante 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 sont excrétés 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 sont excrétés dans l'urine et environ 60 %, dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Dans le cadre d'une étude évaluant l'effet de l'âge sur les comportements pharmacocinétiques du chlorhydrate de térazosine, la demi-vie plasmaticque du médicament était en moyenne de 14,0 heures chez les patients de 70 ans et plus et de 11,4 heures chez les patients de 20 à 39 ans. Après l'administration orale du médicament, la clairance plasmaticque était inférieure de 31,7 % chez les patients de 70 ans et plus, comparativement aux patients de 20 à 39 ans.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet significatif sur l'élimination du chlorhydrate de térazosine et aucun ajustement posologique du médicament ne semble nécessaire pour compenser l'élimination du médicament pendant l'hémodialyse (environ 10 %).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de MYLAN-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) doivent être entreposés à une température contrôlée entre 15 et 25 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) est présenté sous forme de comprimés renfermant du chlorhydrate de térazosine dihydraté, destinés à la voie orale et offerts en quatre concentrations : 1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg.

Les comprimés MYLAN-TERAZOSIN à 1 mg sont ronds, de couleur blanche gravés avec «ZA» sur un côté et «74» de l'autre côté dans des bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-TERAZOSIN à 2 mg sont ronds, de couleur orange gravés avec «ZB» sur un côté et «74» de l'autre côté dans des bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-TERAZOSIN à 5 mg sont ronds, de couleur beige gravés avec «ZC» sur un côté et «74» de l'autre côté dans des bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-TERAZOSIN à 10 mg sont ronds, de couleur bleue gravés avec «ZD» sur un côté et «74» de l'autre côté dans des bouteilles de 100 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 1 mg renferme 1 mg de chlorhydrate de térazosine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 2 mg renferme 2 mg de chlorhydrate de térazosine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, AD&C jaune n° 6, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 5 mg renferme 5 mg de chlorhydrate de térazosine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, oxyde de fer, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 10 mg renferme 10 mg de chlorhydrate de térazosine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, AD&C bleu n° 2, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

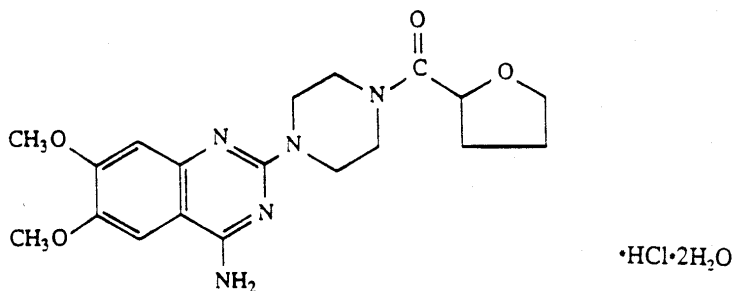
Dénomination commune : Chlorhydrate dihydraté de térazosine

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

Formule moléculaire : $C_{19}H_{25}N_5O_4HCl \cdot 2H_2O$

Masse moléculaire : 459,93 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de térazosine est une substance cristalline blanche très soluble dans l'eau et les solutions physiologiques salées.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique et organisation des études

Tableau 4					
Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)					
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen en années (plage)	Sexe des patients en % (H/F)
I	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparative avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe)	Placebo vs Chlorhydrate de térazosine (2 mg) Chlorhydrate de térazosine (5 mg) Chlorhydrate de térazosine (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 double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparative avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Placebo vs Chlorhydrate de térazosine (2, 5, 10 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 double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparative avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Placebo vs Chlorhydrate de térazosine (1, 2, 5 ou 10 mg) Orale 24 semaines (6 mois)	147	Placebo 63,8 (48 - 80) Chlorhydrate de térazosine 64,5 (44 - 77)	Hommes seulement

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen en années (plage)	Sexe des patients en % (H/F)
IV	Étude de phase II ouverte à long terme (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Chlorhydrate de térazosine (1, 2, 5, 10 ou 20 mg) Orale 2 ans	475	63,1 (40 - 86)	Hommes seulement

Définitions : n = nombre; F = femmes; H = hommes; vs = versus

Résultats des études

Dans le cadre de trois études comparatives avec placebo, on a observé une atténuation statistiquement significative des symptômes et une amélioration statistiquement significative du débit urinaire maximal par rapport aux valeurs de départ chez les patients ayant reçu chlorhydrate de térazosine à partir de la semaine 2 (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 5**.

	Score de symptômes (plage : 0 à 27)			Débit urinaire maximal (mL/sec)		
	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)
Étude n° I (10 mg)^a Augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe (12 semaines)						
Placebo	55	9,7	- 2,3 (24)	54	10,1	+ 1,0 (10)
Chlorhydrate de térazosine	54	10,1	- 4,5 (45)*	52	8,8	+ 3,0 (34)*
Étude n° II (2, 5, 10 ou 20 mg)^b Augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse (24 semaines)						
Placebo	89	12,5	- 3,8 (30)	88	8,8	+ 1,4 (16)
Chlorhydrate de térazosine	85	12,2	- 5,3 (43)*	84	8,4	+ 2,9 (35)*
Étude n° III (1, 2, 5 ou 10 mg)^c Augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse (24 semaines)						
Placebo	74	10,4	- 1,1 (11)	74	8,8	+ 1,2 (14)

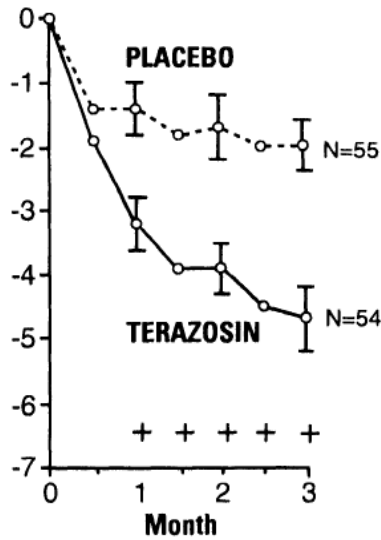
Tableau 5 Évaluation des symptômes et mesure du débit urinaire dans le cadre de trois études cliniques comparatives avec placebo						
	Score de symptômes (plage : 0 à 27)			Débit urinaire maximal (mL/sec)		
	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)
Chlorhydrate de térazosine	73	10,9	- 4,6 (42)*	73	8,6	+ 2,6 (30)*
a 10 mg : dose la plus élevée. b 23 % des patients recevaient 10 mg et 41 % recevaient 20 mg. c 67 % des patients recevaient 10 mg. * Amélioration significative ($p \leq 0,05$, comparativement au placebo).						

Une analyse de l'effet de chlorhydrate de térazosine sur les symptômes urinaires a révélé que chlorhydrate de térazosine, comparativement au placebo, a atténué de façon significative les symptômes suivants : retard de la miction, jet intermittent, diminution de la grosseur et de la force du jet urinaire, sensation de vidange incomplète de la vessie, égouttement, mictions fréquentes pendant le jour et nycturie.

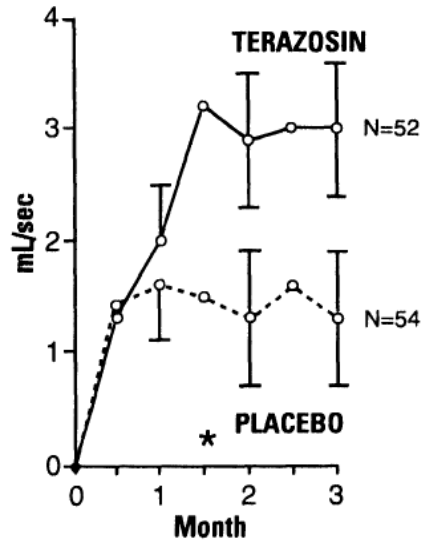
Les chercheurs, qui ignoraient le traitement reçu par les patients, ont aussi effectué une évaluation globale de la fonction urinaire dans l'ensemble et des symptômes urinaires. Dans les études I et III, les chercheurs ont noté chez les patients qui recevaient chlorhydrate de térazosine une amélioration significativement supérieure, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ($p \leq 0,001$).

Dans le cadre d'une étude à court terme (étude I), les patients ont reçu chlorhydrate de térazosine à raison de 2, 5 ou 10 mg ou un placebo, selon une répartition aléatoire. Les patients qui ont reçu chlorhydrate de térazosine à raison de 10 mg ont obtenu une réponse statistiquement significative sur le plan des symptômes et du débit urinaire maximal, comparativement aux patients qui ont reçu le placebo (**Figure 1**).

Mean Change in Total Symptom Score from Baseline⁺



Mean Increase in Peak Flow Rate (mL/sec) from Baseline⁺



Légende :

Variation moyenne du score de symptômes par rapport à la valeur de départ⁺

Augmentation moyenne du débit urinaire maximal (mL/sec) par rapport à la valeur de départ⁺

PLACEBO

CHLOROHYDRATE DE TÉRAZOSINE

Mois

mL/sec

n = 55

n = 54

n = 52

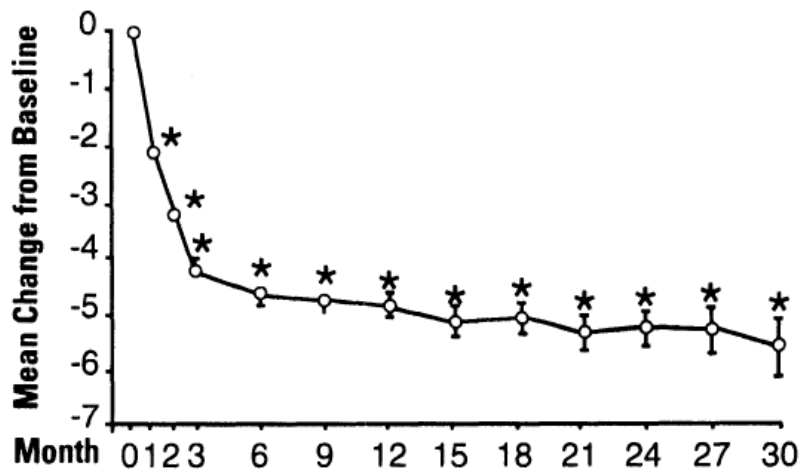
n = 54

⁺ Pour connaître les valeurs de départ, voir le **tableau 5**.

* $p \leq 0,05$, comparativement au placebo

Figure 1. Étude à court terme au cours de laquelle les patients ont reçu chlorhydrate de térazosine à raison de 2, 5 ou 10 mg ou un placebo, selon une répartition aléatoire (étude I)

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

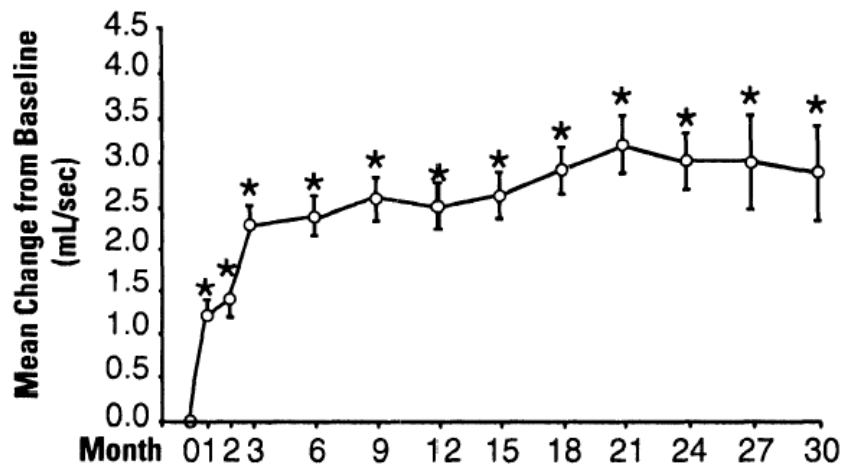


Légende :

Variation moyenne par rapport à la valeur de départ
Mois

* $p \leq 0,05$, par rapport à la valeur de départ
Valeur de départ moyenne = 10,7

Figure 2. Variation moyenne du score de symptômes par rapport à la valeur de départ – Étude ouverte à long terme non comparative avec placebo (n = 494)



Légende :

Variation moyenne par rapport à la valeur de départ (mL/sec)
Mois

* $p \leq 0,05$, par rapport à la valeur de départ
Valeur de départ moyenne = 9,9

Figure 3. Variation moyenne du débit urinaire maximal par rapport à la valeur de départ – Étude ouverte à long terme non comparative avec placebo (n = 494)

Dans le cadre de cette étude à long terme, on a observé une atténuation statistiquement significative des symptômes et une amélioration statistiquement significative du débit urinaire maximal, ce qui suggère une relaxation des muscles lisses.

Même si le blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques diminue aussi la tension artérielle chez les patients hypertendus présentant une résistance vasculaire périphérique accrue, l'utilisation de chlorhydrate de térazosine chez des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas eu un effet hypotenseur significatif sur le plan clinique (**Tableau 6**).

	Groupe	Patients normotendus (TAD < 90 mm Hg)		Patients hypertendus (TAD > 90 mm Hg)	
		n	Variation moyenne	n	Variation moyenne
TAS	Placebo	293	- 0,1	45	- 5,8

Tableau 6					
Variations moyennes de la tension artérielle du début de l'étude à la dernière visite dans le cadre de toutes les études à double insu comparatives avec placebo					
		Patients normotendus (TAD < 90 mm Hg)		Patients hypertendus (TAD > 90 mm Hg)	
	Groupe	n	Variation moyenne	n	Variation moyenne
(mm Hg)	chlorhydrate de térazosine	519	- 3,3*	65	- 14,4*
TAD	Placebo	293	+ 0,4	45	- 7,1
(mm Hg)	chlorhydrate de térazosine	519	- 2,2*	65	- 15,1*

* $p \leq 0,05$, comparativement au placebo
Définitions : TAS = tension artérielle systolique; TAD = tension artérielle diastolique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamie

On a découvert que le chlorhydrate de térazosine diminue la tension artérielle dans une proportion allant jusqu'à 44 % lorsqu'il est administré par voie orale à des rats spontanément hypertendus à des doses de 0,1 à 30 mg/kg. Des résultats semblables ont été observés chez des rats hypertendus en raison d'un traitement associant de la désoxycorticostérone (DOC) et du sel.

Le chlorhydrate de térazosine a entraîné de légères diminutions de la tension artérielle (4 %) chez certains rats normotendus. Aucun changement significatif n'a été observé en ce qui a trait à la fréquence cardiaque.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Le chlorhydrate de térazosine a été administré par voie intraveineuse à des chiens mâles sous anesthésie (4 à 5 par groupe) à une dose de 0,1 mg/kg suivie 60 minutes plus tard d'une dose de 0,3 mg/kg. Le chlorhydrate de térazosine a diminué la tension artérielle de 6 et 13 %, respectivement (diminution légèrement plus marquée de la tension artérielle systolique, par rapport à la tension artérielle diastolique). On a aussi observé une diminution de la pression systolique du ventricule gauche (de 11 et 21 %, respectivement) et de la résistance périphérique totale (de 14 et 19 %, respectivement). Immédiatement après l'administration du médicament, on a observé des augmentations temporaires de la fréquence cardiaque (de 7 et 18 %,

respectivement), du débit cardiaque (de 13 et 21 %, respectivement) et de la valeur maximale de la dérivée première de la pression du ventricule gauche en fonction du temps (dP/dt) (de 20 et 17 %, respectivement). Ces valeurs sont demeurées élevées seulement quelques minutes, puis sont revenues à ce qu'elles étaient au départ. Dans le cas de la dP/dt maximale du ventricule gauche, l'augmentation a fait place à une légère réduction de 18 % pour la dose de 0,3 mg/kg.

L'administration de phénoxybenzamine avant l'injection intraveineuse de chlorhydrate de térazosine chez des chiens a grandement réduit l'effet hypotenseur du chlorhydrate de térazosine. Toutefois, cet effet hypotenseur n'a pas été modifié par l'administration préalable de propranolol ou d'atropine.

Effet sur le système nerveux central

Chez des rats (6 en tout), le chlorhydrate de térazosine a entraîné une diminution significative de l'activité motrice spontanée à une dose orale de 80 mg/kg.

Chez des chiens (4 en tout), le chlorhydrate de térazosine a entraîné des changements sur le plan du comportement général (baisse d'activité, ataxie, tremblements) à une dose orale de 5 mg/kg. L'administration orale de 3 mg/kg de chlorhydrate de térazosine à des souris (4 à 11 souris par groupe) n'a pas réduit de façon significative les fonctions locomotrices de ces animaux. À une dose de 10 mg/kg, le chlorhydrate de térazosine a entraîné une baisse d'activité significative chez les souris.

Chez des lapins immobilisés, des injections intraveineuses de 3 mg/kg de chlorhydrate de térazosine n'ont entraîné aucun effet significatif sur l'activité électrique spontanée à l'encéphalographie. Des signes de somnolence ont été enregistrés après l'administration de 10 mg/kg. Toutefois, l'activité électrique est revenue à la normale deux à trois heures après l'administration du médicament.

Études complémentaires

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

Pharmacocinétique

L'administration orale de chlorhydrate de térazosine à des rats (9,5 mg/kg) et à des chiens (0,2 à 10 mg/kg) a montré que ce médicament est absorbé rapidement, atteignant un pic plasmatique de 1 à 2 mcg/mL en une à deux heures. La demi-vie du médicament était sensiblement la même chez les deux espèces (6,5 heures chez les rats et 5,7 heures chez les chiens, en moyenne).

Après l'administration orale de chlorhydrate de térazosine marqué au carbone 14 (¹⁴C) (0,33 mg/kg) à des rats et à des chiens, de 28 à 38 % de la dose était excrétée dans l'urine et de 16 à 17 % était excrétée sous forme inchangée. Le reste de la dose était excrété dans les fèces et résultait en grande partie de l'élimination du chlorhydrate de térazosine et de ses métabolites par sécrétion biliaire.

La gestation n'a pas semblé modifier le comportement pharmacocinétique du chlorhydrate de térazosine chez les rats et les lapins.

Le chlorhydrate de térazosine se liait peu aux protéines plasmatiques in vitro (taux de liaison de 44 à 63 % en moyenne chez les rats et de 40 à 45 % en moyenne chez les chiens) à des concentrations allant de 1 à 1000 ng/mL.

Le sort du médicament chez les animaux est similaire à celui observé chez l'humain sur le plan qualitatif.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le **tableau 7** résume les résultats des études de toxicité aiguë. Les doses létales médianes (DL₅₀) du chlorhydrate de térazosine administré par voie intraveineuse ou orale chez des rats et des 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 était une dépression du système nerveux central suivie du décès.

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (plage) mg/kg	Résultats
Souris	F	intraveineuse	264	Baisse d'activité, ataxie, dyspnée, contractions musculaires et
	M	Intraveineuse	240	

Tableau 7				
Résultats des études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de térazosine				
Espèce	Sexe	Voie	DL₅₀ (plage) mg/kg	Résultats
	F	Orale	4 200	convulsions
	M	Orale	3 700	
Rat	F	intraveineuse	271	Baisse d'activité, dyspnée et écoulement de mucus par les yeux et le nez
	M	intraveineuse	255	
	F	Orale	6 000	
	M	Orale	5 500	
Définitions : F = femelle; M = mâle; DL ₅₀ = dose létale médiane				

Toxicité subaiguë et chronique

Tableau 8					
Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sur le chlorhydrate de térazosine					
Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 10 30 300	10 mâles	2 semaines	Ptosis et larmolement liés à la dose. Réduction de la croissance à la dose de 300 mg/kg. Augmentation du poids absolu et relatif des glandes 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 jugée liée à la prise du médicament. Augmentation de la protéinurie liée à la dose. 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. Réductions temporaires des taux sériques de protéines, de sodium et de globuline**. Augmentation des taux de bilirubine, d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT)** et de potassium*, et augmentation du poids relatif et absolu du foie, des reins, des glandes 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 de poids, 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

Tableau 8
Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sur le chlorhydrate de térazosine

					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.
Rat	Orale	0 8 40 250	110 femelles (témoins) 110 mâles (témoins) 60 femelles (recevant le médicament à l'étude) 60 mâles (recevant le médicament à l'étude)	104 semaines ^s	Taux de survie moins élevé 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 du taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) aux doses de 8 et de 250 mg/kg*, du taux de sodium à la dose de 40 mg/kg**, du taux de globuline 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. Tumeurs observées dans le groupe témoin et le groupe expérimental. Incidence accrue de médullosurrénales à la dose de 250 mg/kg, * mâles seulement ** femelles seulement
Rat	Intraveineuse	0 10 40 150	10 femelles 10 mâles	4 semaines	Mort de 3 mâles et de 6 femelles quelques minutes après l'administration d'une dose de 150 mg/kg. Baisse d'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. Aucun signe de maladie 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 (recevant le médicament à l'étude)	104 semaines	Baisse 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 et 32 mg/kg. Les mâles avaient tendance à présenter des adénomes oculaires et les femelles, des lymphomes malins.

Tableau 8
Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sur le chlorhydrate de térazosine

			50 mâles (recevant le médicament à l'étude)		
Chien	Orale	0 5 40 300	3 femelles 3 mâles	13 semaines	Quatre décès à la dose de 300 mg/kg après 2 à 3 jours de traitement; cas d'ulcères gastro-intestinaux et de dégénérescence du myocarde observés. 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 au niveau du sclère et de la conjonctive, ptosis, larmoiement, salivation (avant le traitement) et érythème aux doses de 5 et de 40 mg/kg. Un ulcère duodénal 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, spermiogenèse déficiente 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. Aucun changement macroscopique ou microscopique ayant une importance sur le plan toxicologique.
Chien	Intraveineuse	0 4 15 60	3 femelles 3 mâles	4 semaines	Deux décès chez les femelles ayant reçu 60 mg/kg; ulcères gastriques et duodénaux perforés accompagnés d'une péritonite focale. Aucun changement histopathologique chez les survivants. Signes liés au traitement, notamment : déshydratation, baisse d'activité, selles noires ou sanguinolentes, vomissements et tremblements. Tendance liée à la dose vers des valeurs érythroïétiques plus faibles et diminution manifeste du rapport lignée myéloïde/lignée érythroïde de la moelle osseuse à la dose de 60 mg/kg.

§ Les femelles ont été sacrifiées environ six semaines plus tôt.

Mutagénicité

Test	Organisme ou micro-organisme étudié	Dose	Voie	Principaux résultats
Test d'Ames	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> TA-1535, TA-1537 et TA-1538 activées ou non par des microsomes hépatiques	50, 100 et 500 mcg/boîte de Pétri	In vitro	Aucun pouvoir mutagène démontré
Analyse cytogénétique (in vivo)	Rat (moelle osseuse)	60, 240 et 480 mg/kg/jour pendant 5 jours	In vivo Orale	Aucun pouvoir mutagène démontré
Expérience du gène létal dominant	Souris	50, 165 et 500 mg/kg/jour	In vivo Orale	Aucun gène létal dominant ni aucun pouvoir mutagène démontré.

Carcinogénicité

Ajouté à la nourriture de rats Sprague-Dawley (60/sexe/dose) à raison de 0, 8, 40 et 250 mg/kg/jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 104 semaines, 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. Cette dose est 695 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (20 mg pour un patient de 55 kg). Les rates n'étaient pas affectées. Le chlorhydrate de térazosine n'était pas cancérigène chez les souris ayant reçu une dose maximale tolérée de 32 mg/kg/jour dans leur alimentation pendant 2 ans.

Térogénicité

Térogénicité – Segment II

Tableau 10					
Résultats des études de térogénicité – Segment II					
Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 8 60 480	20 femelles	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Effets toxiques pour 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 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. Aucune térogénicité ni aucune embryotoxicité 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 gestation	Perte de poids, diminution de la consommation de nourriture et incidence accrue de résorptions fœtales à la dose de 60 mg/kg; diminution du poids des fœtus. Plus grand nombre de cas de côtes surnuméraires chez les petits à la dose de 60 mg/kg. Aucune térogénicité ni aucune embryotoxicité aux doses 8 et de 22 mg/kg.

Fertilité et capacités générales de reproduction - Segment I

Tableau 11					
Résultats de l'étude sur la fertilité et les capacités générales de reproduction – Segment I					
Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 8	Les mâles ont reçu la dose pendant deux mois avant		Ptosis chez tous les animaux ayant reçu le médicament; somnolence à la dose de 120 mg/kg

Tableau 11					
Résultats de l'étude sur la fertilité et les capacités générales de reproduction – Segment I					
Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
		30 120	l'accouplement. Les femelles ont reçu la dose pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement, pendant la gestation, pendant la mise bas et trois semaines après la mise bas (pendant l'allaitement).		(chez les mâles et les femelles). Réduction de la fertilité aux doses de 30 et de 120 mg/kg. Aucun signe d'embryolétalité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Mise bas normale 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. Les petits des femelles ayant reçu 120 mg/kg ont pris plus de temps pour acquérir les capacités suivantes : 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.

Étude de périnatalité et de postnatalité - Segment III

Tableau 12					
Résultats de l'étude de périnatalité et de postnatalité – Segment III					
Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 8 30 120	20 femelles	Du 15 ^e jour de gestation au 20 ^e jour après la mise bas	Ptosis chez toutes les femelles ayant reçu le médicament. Légère somnolence chez les femelles ayant reçu 120 mg/kg. Aucun changement significatif 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 alpha1-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. ^{Pf}HYTRIN[®], Abbott Laboratories, Limited, monographie de produit en date du 25 août 2014, N° de contrôle 176019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-TERAZOSIN
Comprimés de chlorhydrate de térazosine

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie de MYLAN-TERAZOSIN publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-TERAZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-TERAZOSIN. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-TERAZOSIN est utilisé dans le traitement de :

- l'hypertension (tension artérielle élevée)
- l'hypertrophie bénigne de la prostate (augmentation du volume de la prostate)

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-TERAZOSIN pour le traitement des symptômes de l'HBP et non pas pour le cancer de la prostate. Il arrive que certains hommes souffrent à la fois d'HBP et de cancer de la prostate. MYLAN-TERAZOSIN n'est pas un traitement contre le cancer de la prostate.

Les médecins recommandent habituellement un dépistage annuel du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans (40 ans, dans les familles où il y a déjà eu un cas de cancer de la prostate). Vous devez continuer à vous soumettre à ce dépistage, qui comprend le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), pendant votre traitement par MYLAN-TERAZOSIN.

Comment agit ce médicament :

MYLAN-TERAZOSIN agit en provoquant un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui facilite ainsi la circulation du sang et aide à réduire la tension artérielle.

MYLAN-TERAZOSIN bloque aussi les récepteurs des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate. On les appelle les récepteurs alpha-1-adrénergiques. Le blocage de ces derniers permet aux muscles lisses du col de la vessie et de la prostate de se détendre et de réduire le tonus musculaire. Ainsi, on peut obtenir rapidement une augmentation du débit urinaire et une atténuation des symptômes en deux semaines.

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

Vous ne devez pas prendre MYLAN-TERAZOSIN si vous êtes allergique à l'un des ingrédients (actifs ou non) qui entrent dans la composition de MYLAN-TERAZOSIN.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de térazosine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 1 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 2 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, AD&C jaune n° 6, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 5 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, oxyde de fer, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Chaque comprimé MYLAN-TERAZOSIN à 10 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, AD&C bleu n° 2, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et talc.

Les formes posologiques sont :

MYLAN-TERAZOSIN est offert sous forme de comprimés en quatre concentrations : 1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Vous ne devez pas prendre MYLAN-TERAZOSIN si vous avez des antécédents de syncope mictionnelle (vous vous évanouissez en urinant ou peu de temps après avoir uriné).**

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

- vous souffrez d'hypotension;
- vous prenez du sildénafil (p. ex., Viagra®), du tadalafil (p. ex., Cialis®) ou du vardénafil (p. ex., Levitra®);
- vous souffrez de troubles hépatiques;
- vous souffrez de troubles rénaux;
- vous avez subi ou allez subir une chirurgie de la prostate;
- vous êtes atteint du cancer du pancréas;
- vous êtes enceinte ou allaitez.

Vous ne devez ni conduire un véhicule, ni manœuvrer de la

machinerie lourde, ni effectuer des tâches dangereuses au début du traitement par MYLAN-TERAZOSIN, après l'augmentation de la dose ou à la reprise du traitement après une interruption, et ce, jusqu'à ce que vous soyez habitué aux effets du médicament. Par conséquent, vous devez éviter, dans les 12 heures qui suivent la prise de MYLAN-TERAZOSIN, les situations où vous pourriez vous blesser si vous vous évanouissiez. Si vous vous sentez étourdi, asseyez-vous ou étendez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

En général, vous devez éviter de prendre des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) comme le sildénafil (p. ex., Viagra[®]), le tardénafil (p. ex., Cialis[®]) et le vardénafil (p. ex., Levitra[®]) en même temps que MYLAN-TERAZOSIN en raison du risque d'hypotension grave (tension artérielle basse).

L'administration concomitante de MYLAN-TERAZOSIN et de vérapamil (p.ex., Isoptin[®], Tarka[®] ou Chronovera[®]) aux patients hypertendus peut entraîner de l'hypotension et (ou) de la tachycardie (rythme cardiaque rapide).

Ne prenez pas ces médicaments en même temps que MYLAN-TERAZOSIN sans demander d'abord l'avis de votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

Vous devriez observer une atténuation de vos symptômes après deux à quatre semaines. Pendant votre traitement par MYLAN-TERAZOSIN, vous devrez subir des examens réguliers au cours desquels on évaluera l'évolution de votre HBP et on surveillera votre tension artérielle.

Surdosage :

En cas de surdose médicamenteuse, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Si vous ou une personne que vous connaissez prenez accidentellement une dose plus élevée que la dose prescrite, rendez-vous chez votre médecin ou à l'hôpital le plus proche, puis indiquez à votre médecin ou au personnel de l'hôpital la quantité du médicament ayant été ingérée et montrez-lui les comprimés. Tout surdosage, même avec une petite quantité de médicament, doit être pris au sérieux.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli, à moins qu'il soit bientôt temps de prendre la prochaine dose. Dans ce cas, ne prenez pas la dose que vous avez oublié de prendre.

Il ne faut jamais doubler une dose pour compenser une dose oubliée.

Avertissez votre médecin si vous avez cessé de prendre MYLAN-TERAZOSIN pendant quelques jours. Il décidera peut-être de vous faire recommencer le traitement à la dose de 1 mg. Faites attention au risque d'étourdissements.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Outre ses effets voulus, un médicament peut causer des effets non désirés. On appelle ces effets des « effets secondaires ». Bien que tous les effets secondaires mentionnés puissent ne pas se produire, s'ils surviennent, il peut être nécessaire de consulter un médecin.

MYLAN-TERAZOSIN peut causer une chute soudaine de la tension artérielle après que vous aurez pris la toute première dose. Vous pouvez ressentir des étourdissements, de la faiblesse ou une impression « d'avoir la tête légère », surtout si vous vous levez alors que vous étiez couché ou assis. Ces phénomènes sont plus susceptibles de se produire après la prise de la première dose, mais peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. Ils peuvent aussi se produire à nouveau si vous recommencez à prendre le médicament après une interruption de traitement.

En raison de cet effet, votre médecin vous a peut-être dit de prendre MYLAN-TERAZOSIN au coucher. Si vous prenez MYLAN-TERAZOSIN au coucher et que vous devez aller à la salle de bains pendant la nuit, levez-vous lentement et avec prudence jusqu'à ce que vous connaissiez bien les effets du médicament sur vous. Vous devez également vous lever lentement lorsque vous êtes assis ou couché, jusqu'à ce que vous sachiez bien comment vous réagissez à MYLAN-TERAZOSIN.

D'autres effets secondaires peuvent survenir pendant que vous prenez MYLAN-TERAZOSIN, dont les suivants : douleurs au dos, constipation, diarrhée, somnolence, sécheresse de la bouche, flatulences, maux de tête, impuissance, indigestion, baisse de la libido, congestion nasale, nausées, besoin fréquent d'uriner, incontinence urinaire (surtout chez la femme ménopausée), faiblesse ou gain de poids.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rythme cardiaque anormal, irrégulier 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 (signes d'angio-œdème). L'angio-œdème intestinal peut également survenir et se manifeste par des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Si vous notez une enflure ou ressentez des douleurs dans ces régions, parlez-en à votre médecin immédiatement. Vous devez également informer votre médecin si vous présentez une fièvre inexplicite, des éruptions cutanées ou des démangeaisons.			√
Anxiété			√
Vision trouble ou brouillée			√
Douleurs thoraciques			√
Diminution de la tension artérielle ou hypotension			√
Dépression	√		
Difficulté à respirer ou essoufflement			√
Somnolence			√
Évanouissements			√
Inflammation ou douleur articulaire	√		
Érection permanente			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Gonflement des mains ou des pieds	√		
Éruptions cutanées			√
Transpiration			√
Ecchymoses de cause inconnue ou saignement accru à la suite d'une coupure			√
Infection des voies urinaires	√		
Vomissements			√
Faiblesse			√

Cette liste des effets secondaires n'est pas complète. Si vous remarquez un effet inattendu pendant le traitement par MYLAN-TERAZOSIN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez MYLAN-TERAZOSIN et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Les comprimés MYLAN-TERAZOSIN doivent être conservés à une température entre 15 et 25°C.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Il est important de laisser MYLAN-TERAZOSIN dans son contenant d'origine.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet MC Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : Le 17 novembre 2014