

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **HYTRIN**[®]

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)

BGP Pharma Inc.
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) Canada H4S 1Z1

Date de création :
7 janvier 2015

N^o de contrôle : 180585

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 17 |
| SURDOSAGE | 19 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 20 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 23 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 23 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 25 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 25 |
| ESSAIS CLINIQUES | 26 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 31 |
| TOXICOLOGIE | 34 |
| RÉFÉRENCES | 41 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 43 |
| HYTRIN® | 43 |

HYTRIN®

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 pré-gélifié et talc. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HYTRIN (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 HYTRIN 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 HYTRIN en monothérapie aux patients chez qui les autres médicaments ont causé des effets indésirables ou se sont révélés inadéquats.

Hypertrophie bénigne de la prostate

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

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

HYTRIN 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 HYTRIN peut avoir des bienfaits limités chez les patients de plus de 75 ans.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- On ne doit pas administrer HYTRIN (chlorhydrate de térazosine) 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

HYTRIN (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 HYTRIN.

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Les études ont démontré qu'HYTRIN 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, HYTRIN 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. HYTRIN 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 »

HYTRIN 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 équivalente 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 d'HYTRIN.

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 HYTRIN, 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 d'HYTRIN 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 HYTRIN aux patients qui ont des antécédents de syncope mictionnelle.

L'administration concomitante d'HYTRIN 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 lorsqu'HYTRIN 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 d'HYTRIN (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 essais cliniques portant sur l'hypertension, 28 % des patients ont présenté un ou plusieurs de ces symptômes. Dans les essais 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 d'HYTRIN sont plus marqués, même dans un traitement au long cours, peu de temps après l'administration.

Œdème périphérique

Le traitement par HYTRIN peut entraîner une rétention liquidienne et donc un gain pondéral. Dans des essais comparatifs avec placebo, les hommes et les femmes ayant reçu HYTRIN 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

HYTRIN 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 d'HYTRIN 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 HYTRIN 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 HYTRIN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). 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 d'HYTRIN au cours de la grossesse. On ne recommande donc pas l'administration d'HYTRIN 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 excrété dans le lait maternel. Étant donné la possibilité d'effets indésirables chez les bébés allaités, on doit envisager une autre méthode d'alimentation pour les nourrissons dont la mère doit absolument prendre ce médicament.

Pédiatrie (enfants < 18 ans)

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

Gériatrie (personnes > 65 ans)

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on administre HYTRIN 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 HYTRIN peut avoir des bienfaits limités chez les patients de plus de 75 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Hypertension

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

L'effet indésirable le plus grave d'HYTRIN est la syncope qui survient chez environ 1 % des patients.

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

Hypertrophie bénigne de la prostate

Dans des essais cliniques portant sur 1 171 patients atteints d'HBP, 0,7 % des patients ont souffert de syncope à la suite de l'administration d'HYTRIN.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables 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 essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables les plus fréquents (> 1 %)

Hypertension

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

| Tableau 1 Effets indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques chez des patients hypertendus recevant HYTRIN en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments | |
|--|---|
| | HYTRIN 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 |
| Divers | |
| Douleurs dans les extrémités | 1,8 |

Hypertrophie bénigne de la prostate

Dans des essais cliniques comparatifs et non comparatifs portant sur 1 171 patients atteints d'HBP, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 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 indésirables du médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (incidence < 1 %)

Hypertension

Les effets indésirables 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 indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

| | |
|--|--|
| Organisme entier : | Fièvre, douleurs au cou et douleurs aux épaules. Des cas d'anaphylaxie, 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 HYTRIN et d'autres médicaments | | | |
|---|-------------|--|---|
| Médicaments administrés en concomitante | Réf. | Effet | Commentaires cliniques |
| Vérapamil | P/EC | Élévation significative de la SSC, 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 lorsqu'HYTRIN 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 d'HYTRIN en concomitance avec des inhibiteurs de la PDE5 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). | Hypotension symptomatique |

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; P = Potentielle

Dans des essais comparatifs, on a ajouté HYTRIN 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 HYTRIN à des patients suivant divers types de traitements concomitants. Bien que ces essais n'aient pas porté précisément sur les interactions, on n'en a remarqué aucune. On a utilisé HYTRIN 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) hypoglycémiant; 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) d'HYTRIN (chlorhydrate de térazosine) à la réponse de la tension artérielle du patient.

Lorsqu'on ajoute HYTRIN 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 HYTRIN, il peut être nécessaire de réduire la dose d'HYTRIN, puis de l'augmenter avec prudence.

Hypertrophie bénigne de la prostate

La dose d'HYTRIN 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 d'HYTRIN 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 HYTRIN 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 indésirables, 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 d'HYTRIN 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 HYTRIN 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 d'HYTRIN, 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 HYTRIN doit également être interrompu si ce dernier entraîne des effets indésirables plus incommodes 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 soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

Dans les cas d'hypotension consécutive à l'administration d'HYTRIN (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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Hypertension

On croit que les effets antihypertenseurs d'HYTRIN (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 d'HYTRIN 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 essais 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 HYTRIN 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 d'HYTRIN. 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'essais cliniques comparatifs, on a remarqué, chez les patients recevant HYTRIN 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 essais comparatifs 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 d'HYTRIN. Les résultats de ces essais 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'essais comparatifs 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) | SSC₀₋₄₈ | Clairance | Volume de distribution |
|---|------------------------|----------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| Dose unique moyenne (voie i.v.) | -- | 12 h | -- | Plasmatique : 80 mL/min Rénale : 10 mL/min | 25 à 30 L |
| Dose unique moyenne (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

Gériatrie

Dans le cadre d'une étude évaluant l'effet de l'âge sur les comportements pharmacocinétiques du chlorhydrate de térazosine, la demi-vie plasmatique 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 plasmatique 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 d'HYTRIN (chlorhydrate de térazosine) doivent être entreposés à une température contrôlée entre 15 et 25 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HYTRIN (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 HYTRIN à 1 mg sont ronds, de couleur blanche et conditionnés dans des flacons de 100 comprimés.

Les comprimés HYTRIN à 2 mg sont ronds, de couleur orange et conditionnés dans des flacons de 100 comprimés.

Les comprimés HYTRIN à 5 mg sont ronds, de couleur beige et conditionnés dans des flacons de 100 comprimés.

Les comprimés HYTRIN à 10 mg sont ronds, de couleur bleue et conditionnés dans des flacons de 100 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque comprimé HYTRIN 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 HYTRIN 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 HYTRIN 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.

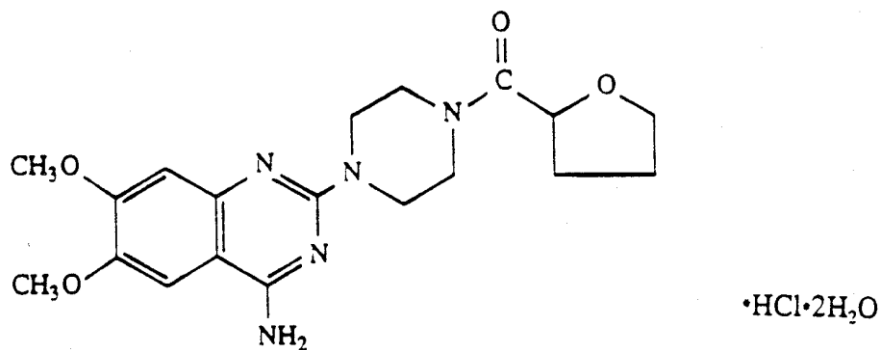
Chaque comprimé HYTRIN à 10 mg renferme 10 mg de chlorhydrate de térazosine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, AD&C bleu n° 2, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélifié et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|-----------------------|--|
| Nom propre : | Chlorhydrate dihydraté de térazosine |
| Nom chimique : | Monochlorhydrate dihydraté de 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazolinyl)-4-[(tétrahydro-2-furanyl)carbonyl]-pipérazine |
| Formule moléculaire : | $C_{19}H_{25}N_5O_4HCl \cdot 2H_2O$ |
| Masse moléculaire : | 459,93 |
| Formule développée : | |



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

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des essais

| Tableau 4 | | | | | |
|---|--|---|---------------------------|--|-------------------------------------|
| Résumé des données démographiques lors des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) | | | | | |
| N° de l'essai | Organisation de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n) | Âge moyen en années (tranche) | Sexe des patients en % (H/F) |
| I | Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparatif avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe) | Placebo vs HYTRIN (2 mg) HYTRIN (5 mg) HYTRIN (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 | Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparatif avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse) | Placebo vs HYTRIN (2, 5, 10 ou 20 mg) Orale 24 semaines (6 mois) | 177 | Placebo 61,3 (39 - 77) HYTRIN 62,7 (46 - 82) | Hommes seulement |
| III | Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparatif avec placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse) | Placebo vs HYTRIN (1, 2, 5 ou 10 mg) Orale 24 semaines (6 mois) | 147 | Placebo 63,8 (48 - 80) HYTRIN 64,5 (44 - 77) | Hommes seulement |

| | | | | | |
|---|---|--|-----|-------------------|---------------------|
| IV | Essai de phase II ouvert à long terme (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse) | HYTRIN (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 essais

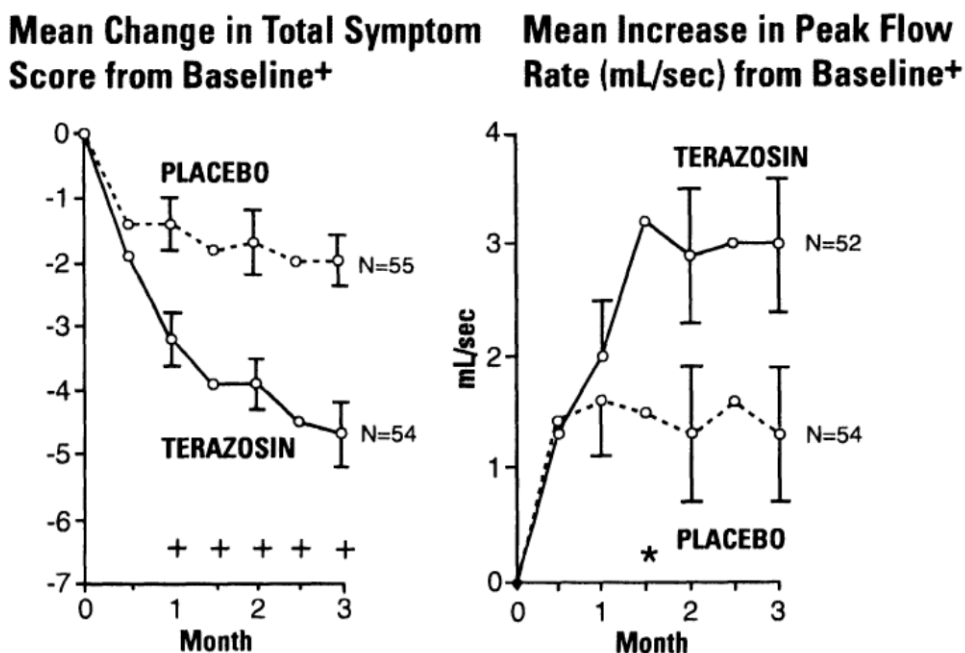
Dans le cadre de trois essais comparatifs avec placebo, on a observé une atténuation statistiquement significative des symptômes et une amélioration statistiquement significative du débit urinaire maximal par rapport aux valeurs de départ chez les patients ayant reçu HYTRIN (chlorhydrate de térazosine) à partir de la semaine 2 (ou de la première visite à la clinique) et pendant toute la durée de l'essai. Les résultats de ces essais sont présentés dans le **tableau 5**.

| Tableau 5 | | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Évaluation des symptômes et mesure du débit urinaire dans le cadre de trois essais cliniques comparatifs 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 (%) |
| Essai 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) |
| HYTRIN | 54 | 10,1 | - 4,5 (45)* | 52 | 8,8 | + 3,0 (34)* |
| Essai 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) |
| HYTRIN | 85 | 12,2 | - 5,3 (43)* | 84 | 8,4 | + 2,9 (35)* |
| Essai 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) |
| HYTRIN | 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 d'HYTRIN sur les symptômes urinaires a révélé qu'HYTRIN, 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 essais I et III, les chercheurs ont noté chez les patients qui recevaient HYTRIN une amélioration significativement supérieure, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ($p \leq 0,001$).

Dans le cadre d'un essai à court terme (essai I), les patients ont reçu HYTRIN à raison de 2, 5 ou 10 mg ou un placebo, selon une répartition aléatoire. Les patients qui ont reçu HYTRIN 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**).



Légende :

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

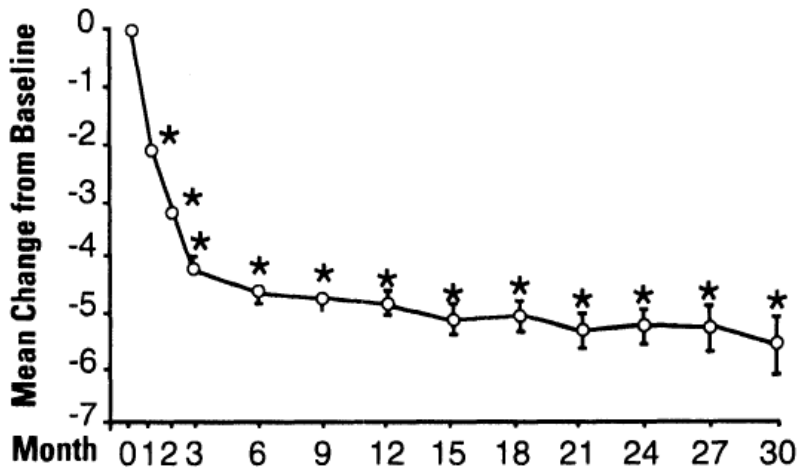
Augmentation moyenne du débit urinaire maximal (mL/sec) par rapport à la valeur de départ⁺

PLACEBO
HYTRIN
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. Essai à court terme au cours duquel les patients ont reçu HYTRIN à raison de 2, 5 ou 10 mg ou un placebo, selon une répartition aléatoire (essai I)

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

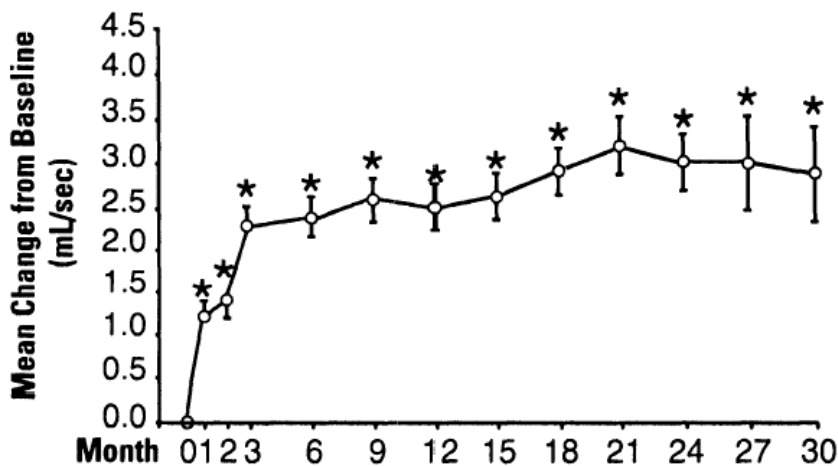


Légende :

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 – Essai ouvert à long terme non comparatif 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 – Essai ouvert à long terme non comparatif avec placebo (n = 494)

Dans le cadre de cet essai 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 d'HYTRIN chez des hommes normotendus atteints d'HBP n'a pas eu un effet hypotenseur significatif sur le plan clinique (**Tableau 6**).

| Tableau 6 | | | | | |
|--|---------|---|--------------------------|---|--------------------------|
| Variations moyennes de la tension artérielle du début de l'essai à la dernière visite dans le cadre de tous les essais à double insu comparatifs avec placebo | | | | | |
| | | <u>Patients normotendus</u> (TAD < 90 mm Hg) | | <u>Patients hypertendus</u> (TAD > 90 mm Hg) | |
| Groupe | | n | Variation moyenne | n | Variation moyenne |
| TAS (mm Hg) | Placebo | 293 | - 0,1 | 45 | - 5,8 |
| | HYTRIN | 519 | - 3,3* | 65 | - 14,4* |
| TAD (mm Hg) | Placebo | 293 | + 0,4 | 45 | - 7,1 |
| | HYTRIN | 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 (^{14}C) (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.

| Tableau 7 | | | | |
|---|-------------|---------------|--|---|
| Résultats des études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de térazosine | | | | |
| Espèce | Sexe | Voie | DL₅₀ (plage) mg/kg | Résultats |
| Souris | F | intraveineuse | 264 | Baisse d'activité, ataxie, dyspnée, contractions musculaires et convulsions |
| | M | Intraveineuse | 240 | |
| | F | Orale | 4 200 | |
| | 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; DL₅₀ = 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 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 |

| Tableau 8 | | | | | |
|---|---------------|----------------------|--|---------------------------|--|
| Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sur le chlorhydrate de térazosine | | | | | |
| | | | | | 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 [§] | 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 médullosurrénalomes 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) 50 mâles (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. |
| Chien | Orale | 0 5 | 3 femelles | 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. |

| <p align="center">Tableau 8 Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sur le chlorhydrate de térazosine</p> | | | | | |
|---|---------------|---------------------|-----------------------|-------------|---|
| | | 40 300 | 3 mâles | | 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, larmolement, 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, spermiogénèse 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 érythropoïétiques plus faibles et diminution manifeste du rapport lignée myéloïde/lignée érythroïde de la moelle osseuse à la dose de 60 mg/kg. |
| <p>§ Les femelles ont été sacrifiées environ six semaines plus tôt.</p> | | | | | |

Mutagénicité

| Tableau 9 | | | | |
|---|--|---|------------------|---|
| Résultats des études de mutagénicité sur le chlorhydrate de térazosine | | | | |
| 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 | Les mâles ont reçu la dose | | Ptosis chez tous les animaux ayant reçu le médicament; |

| | | | | | |
|--|--|----------------|--|--|---|
| | | 8 30 120 | pendant deux mois avant 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). | | somnolence à la dose de 120 mg/kg (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):285-9.
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):S479-81.
3. Caine M. Clinical experience with alpha-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hypertrophy. *Fed Proc* 1986;45:2604-8.
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):105-13.
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):82-5.
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):62-7.

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):94-9.
13. Kyncl JJ. Pharmacology of terazosin. *Am J Med* 1986;80(suppl 5B):12-9.
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): 73-6.
16. Luther RR, Glassman HN, Spertzel WD, Steinberg FJ, Horton JK, Jordan DC. Terazosin: A new α_1 -blocker for the treatment of hypertension: a review of randomized, controlled clinical trials of once-daily administration as monotherapy. *J Hypertension* 1986;4 (suppl 5):S494-7.
17. McNeil JJ, Drummer OH, Conway EL, Workman BS, Louis WJ. Effect of age on pharmacokinetics and blood pressure responses to prazosin and terazosin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(2):168-75.
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):42-8.
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):20-4.
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;33:461-77.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

HYTRIN® Comprimés de chlorhydrate de térazosine

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

HYTRIN est utilisé dans le traitement de :

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

Votre médecin vous a prescrit HYTRIN 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. HYTRIN 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 HYTRIN.

Les effets de ce médicament :

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

HYTRIN bloque aussi les récepteurs des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate. On les appelle les récepteurs alpha-1-adrénérgiques. 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 HYTRIN si vous êtes allergique à l'un des ingrédients (actifs ou non) qui entrent dans la composition de ce produit.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de térazosine

Les ingrédients non médicinaux sont :

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

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

Les formes posologiques sont :

HYTRIN 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 importantes

- **Vous ne devez pas prendre HYTRIN 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 HYTRIN si :

- vous souffrez d'hypotension;
- vous prenez du sildénafil (p. ex., Viagra®), du tardénafil (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 HYTRIN, 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 d'HYTRIN, 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 tadalafil (p. ex., Cialis[®]) et le vardénafil (p. ex., Levitra[®]) en même temps qu'HYTRIN en raison du risque d'hypotension grave (tension artérielle basse).

L'administration concomitante d'HYTRIN 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 qu'HYTRIN 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 HYTRIN. 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 HYTRIN, 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 surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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 HYTRIN 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 INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

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

HYTRIN 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 HYTRIN au coucher. Si vous prenez HYTRIN 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 HYTRIN.

D'autres effets indésirables peuvent survenir pendant que vous prenez HYTRIN, 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 INDÉSIRABLES 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 pour les effets indésirables graves | 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 | | | ✓ |

EFFETS INDÉSIRABLES 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 pour les effets indésirables graves | Dans tous les cas | |
| Évanouissements | | | ✓ |
| Inflammation ou douleur articulaire | ✓ | | |
| Érection permanente | | | ✓ |
| 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 d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'HYTRIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez HYTRIN et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Les comprimés HYTRIN 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 HYTRIN dans son contenant d'origine.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 au 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 au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
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 au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site Web www.abbott.ca ou en communiquant avec BGP Pharma Inc., Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1, au 1-800-699-9948.

Ce document a été préparé par BGP Pharma Inc.

Dernière révision : 7 janvier 2015.

Chronovera[®], Cialis[®], Levitra[®] et Viagra[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de BGP Pharma Inc.