

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**PrAPO-PRAZO****(Chlorhydrate de prazosine)****COMPRIMÉS de 1.0, 2.0 et 5****.0mg****Antihypertenseur**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada M9L 1T9**

Date De Révision:
Août 01, 2018

**Submission Control No.:
217479**

APO-PRAZO
COMPRIMÉS de 1, 2 et 5 mg
(Chlorhydrate de prazosine)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-PRAZO, une formulation du chlorhydrate de prazosine, c'est la formulation à libération conventionnelle. La prazosine provoque une diminution de la résistance périphérique totale. Des études chez l'animal laissent entendre que l'effet vasodilatateur de la prazosine est lié à un blocage sélectif des récepteurs adrénergiques postsynaptiques alpha₁. Les résultats d'expériences des membres antérieurs du chien démontrent que l'effet vasodilatateur périphérique est principalement limité aux vaisseaux de résistance (artérioles). Des études hémodynamiques ont été menées chez l'homme après l'administration d'une dose unique aiguë et au cours d'un traitement d'entretien à long terme. Les résultats confirment que l'effet thérapeutique est une baisse de la tension artérielle non accompagnée par un changement significatif sur le plan clinique de la fréquence cardiaque, du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. Chez les patients souffrant d'hypertension, il y a peu de changement du débit cardiaque. En outre, des études de pharmacologie clinique ont démontré que tant la prazosine que le STGI de la prazosine contrent l'effet vasopresseur de la phényléphrine par voie intraveineuse, un agoniste alpha₁.

Chez l'homme, la tension artérielle est abaissée tant en position couchée que debout. L'effet hypotenseur du chlorhydrate de prazosine est plus grand lorsque le patient est debout, et une légère tachycardie réflexe peut en résulter. Aucune dépendance n'a pas été observée lors d'une thérapie à long terme. L'élévation rebond de la tension artérielle ne semble pas survenir après un arrêt brusque du traitement avec prazosin .

Après l'administration par voie orale de prazosin à des volontaires normaux et des patients hypertendus, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum à environ 3 heures, avec une demi-vie plasmatique de 2 à 3 heures. Le médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques (97 %). Après une administration prolongée, aucune accumulation apparente du médicament ou baisse évidente des concentrations plasmatiques n'ont été observées. L'amplitude des concentrations plasmatiques secondaires suggère la probabilité d'une circulation entérohépatique. Les études chez les animaux indiquent que le chlorhydrate de prazosine est fortement métabolisé, principalement par déméthylation et conjugaison, et excrété (principalement sous forme de conjugués glucuronides) surtout par la bile et les fèces. Des études chez l'homme font état d'un métabolisme et d'une excrétion similaires.

La plupart des études indiquent qu'un traitement prolongé a peu d'effet sur l'activité de la rénine plasmatique. Un rapport suggère cependant une augmentation transitoire de l'activité

de la rénine plasmatique suivant la dose initiale, ainsi qu'une augmentation transitoire atténuée avec les doses subséquentes.

Biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité comparative ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption après une dose unique (1 mg) d'APO-PRAZO à 1 mg (en comprimés) et de MINIPRESS à 1 mg (en comprimés) ont été mesurés et comparés. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

Paramètre	<u>APO-PRAZO (É-T) à</u> 1 mg	<u>MINIPRESS (É-T*) à</u> 1 mg
ASC _{a-24} (ng.h/ml)	109 (34,9)	99,8 (32,4)
ASC _{a-Inf} (ng.h/ml)	111 (36,1)	102 (33,4)
C _{max} (ng/ml)	25,4 (7,5)	21,6 (6,4)
T _{max} (h)	0,95 (0,40)	1,05 (0,55)
t _{1/2} (h)	3,95 (0,92)	3,88 (0,96)
* É-T = Écart-type		* É-T = Écart-type

La vitesse et le degré d'absorption après une dose unique (2 mg) d'APO-PRAZO à 2 mg (en comprimés) et de MINIPRESS à 2 mg (en comprimés) ont été mesurés et comparés. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

Paramètre	<u>APO-PRAZO (É-T) à</u> 2 mg	<u>MINIPRESS (É-T*) à</u> 2 mg
ASC _{a-24} (ng.h/ml)	84,7 (27,5)	85,4 (20,0)
ASC _{a-Inf} (ng.h/ml)	85,9 (27,6)	86,4 (20,3)
C _{max} (ng/ml)	17,7 (7,9)	18,2 (5,1)
T _{max} (h)	1,59 (1,53)	1,21 (0,77)
t _{1/2} (h)	3,69 (0,98)	3,59 (0,89)
* É-T = Écart-type		* É-T = Écart-type

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-PRAZO (chlorhydrate de prazosine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée. Il s'emploie en association avec des diurétiques thiazides et(ou) d'autres agents antihypertenseurs dans le cadre d'un programme de traitement général, selon les besoins pour obtenir une réponse adéquate du patient. **APO-PRAZO** peut être essayé comme thérapie unique chez les patients chez lesquels le traitement avec d'autres agents a provoqué des effets indésirables ou était inapproprié.

CONTRE-INDICATIONS

APO-PRAZO (chlorhydrate de prazosine) est contre-indiqué chez les patients présentant une sensibilité connue aux quinazolines.

MISES EN GARDE

APO-PRAZO (CHLORHYDRATE DE PRAZOSINE) PEUT CAUSER UNE SYNCOPE ET(OU) DE L'HYPOTENSION EXCESSIVE AVEC UNE PERTE DE CONSCIENCE SOUDAINE. DANS LA PLUPART DES CAS, CET EFFET RÉSULTE, CROIT-ON, D'UN EFFET HYPOTENSEUR POSTURAL EXCESSIF. IL EST CEPENDANT ARRIVÉ, À L'OCCASION, QUE DES ÉPISODES DE SYNCOPE AIENT ÉTÉ ASSOCIÉS À UN ACCÈS DE TACHYCARDIE GRAVE, AVEC UNE FRÉQUENCE CARDIAQUE SE SITUANT ENTRE 120 ET 160 BATTEMENTS PAR MINUTE. L'INCIDENCE DES ÉPISODES DE SYNCOPE EST D'ENVIRON 0,8 % LORSQU'ON AUGMENTE GRADUELLEMENT LA DOSE, TEL QU'ON LE DÉCRIT À LA SECTION POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MAIS LE RISQUE EST PLUS ÉLEVÉ LORSQUE LA DOSE INITIALE DÉPASSE 0,5 MG. DES ÉPISODES SYNCOPAUX ONT ÉTÉ OBSERVÉS 30 À 90 MINUTES APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA DOSE INITIALE. DES CAS ONT ÉGALEMENT ÉTÉ SIGNALÉS EN ASSOCIATION AVEC UNE AUGMENTATION DE LA DOSE OU L'INTRODUCTION DU APO-PRAZO DANS LE TRAITEMENT D'UN PATIENT PRENANT UN AUTRE AGENT ANTIHYPERTENSEUR OU UN DIURÉTIQUE. ON RECOMMANDE DONC AUX MÉDECINS DE LIMITER LA DOSE INITIALE À 0,5 MG DEUX OU TROIS FOIS PAR JOUR ET D'AUGMENTER PAR LA SUITE LA POSOLOGIE DE MANIÈRE GRADUELLE. IL EST ÉGALEMENT RECOMMANDÉ DE FAIRE PREUVE DE PRUDENCE LORSQU'ON AJOUTE UN AUTRE ANTIHYPERTENSEUR AU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT.

L'AJOUT DE APO-PRAZO AU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE D'UN PATIENT DONT LA TENSION ARTÉRIELLE N'EST PAS MAÎTRISÉE ADÉQUATEMENT PAR L'ADMINISTRATION DE FORTES DOSES D'UN BÊTABLOQUANT, COMME LE PROPRANOLOL, PEUT PROVOQUER UNE HYPOTENSION AIGUË. PAR CONSÉQUENT, POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'HYPOTENSION AIGUË CHEZ CE TYPE DE PATIENTS, ON DOIT D'ABORD DIMINUER LA DOSE DU BÊTABLOQUANT AVEC DE COMMENCER À ADMINISTRER APO-PRAZO. ON RECOMMANDE AUSSI FORTEMENT DE COMMENCER LE TRAITEMENT PAR L'ADMINISTRATION DE FAIBLES DOSES (VOIR POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

Emploi durant la grossesse

Bien que les études menées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, l'innocuité de **APO-PRAZO** chez les femmes enceintes n'a pas été établie par des études adéquates et bien contrôlées. L'utilisation non contrôlée limitée dans la prise en charge de l'hypertension à un stade tardif de la grossesse suggère que le chlorhydrate de prazosine en association avec un bêtabloquant puisse abaisser la tension chez les patientes enceintes. Le médicament semble être moins efficace chez les patientes présentant une protéinurie chez lesquelles l'ajout par voie intraveineuse était généralement requis exigé. À moins que les effets potentiels ne surpassent les risques pour la mère et l'enfant selon l'avis du médecin, l'emploi de **APO-PRAZO** n'est pas recommandé durant la grossesse.

Emploi durant l'allaitement

Il a été démontré que la prazosine passe en petite quantité dans le lait maternel. Aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque **APO-PRAZO** est administré aux mères qui allaitent.

Emploi chez les enfants

APO-PRAZO n'est pas recommandé pour le traitement des enfants de moins de 12 ans puisque l'innocuité du médicament n'a pas été établie chez ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS**Emploi chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave**

Certains patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ont répondu à l'administration de doses plus faibles doses de chlorhydrate de prazosine que celles utilisées habituellement, c'est pourquoi on recommande de commencer le traitement par l'administration d'une dose quotidienne de 0,5 mg de **APO-PRAZO** (chlorhydrate de prazosine).

Interactions médicamenteuses

L'expérience clinique est limitée mais aucune interaction médicamenteuse défavorable n'est survenue par suite de l'administration concomitante de **APO-PRAZO** et des médicaments suivants : (1) glucosides cardiotoniques - digitale et digoxine; (2) hypoglycémiantes - insuline, chlorpropamide, tolazamide et tolbutamide; (3) tranquillisants et sédatifs - chlordiazépoxyde, diazépam et phénobarbital; (4) agents pour le traitement de la goutte - allopurinol, colchicine et probénécide; (5) antiarythmiques – procaïnamide et propranolol (voir **MISES EN GARDE** toutefois), et quinidine; et (6) analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires - propoxyphène, ASA, indométacine et phénylbutazone.

L'effet hypotenseur de **APO-PRAZO** peut être plus prononcé lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des diurétiques ou d'autres agents hypotenseurs (voir **MISES EN GARDE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.) On a également observé une réponse hypotensive exagérée.

Interactions médicament/épreuves de laboratoire

De faux résultats positifs peuvent survenir dans les tests de dépistage du phéochromocytome (acide vanillylmandélique urinaire [AVM]) et du méthoxyhydroxyphényle glycol (MHPG) (métabolites urinaires de la norépinéphrine) chez les patients traités avec le chlorhydrate de prazosine. En cas de résultat positif d'AVM, on devrait cesser l'administration de **APO-PRAZO** et faire de nouvelles épreuves de laboratoire un mois plus tard.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions associées le plus fréquemment à chlorhydrate de prazosine sont les suivantes : étourdissements orthostatiques (11 %), nausées (9,5 %), somnolence (8,7 %), céphalées (8,4 %), palpitations (6,6 %), sécheresse de la bouche (5,6 %), faiblesse (4,6 %), et fatigue/malaises (4,5 %). Dans la plupart des cas, les effets secondaires disparaissent avec la poursuite du traitement ou peuvent être tolérés sans que la dose n'ait à diminuer. Les effets indésirables suivantes ont également été signalés lors de l'administration de chlorhydrate de prazosine.

Appareil digestif : vomissements, diarrhée, constipation, malaise abdominal/douleur. Appareil cardiovasculaire : syncope (voir **MISES EN GARDE**), hypotension orthostatique, œdème, dyspnée, tachycardie, faiblesse.

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

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

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

Yeux, oreilles, nez, gorge : vision trouble, rougissement de la sclère, épistaxis, acouphènes, congestion nasale.

Foie : anomalies de la fonction hépatique, pancréatite.

Hématologie : diminution de l'hématocrite/hémoglobine.

Autres : diaphorèse, fièvre, arthralgie, titre positif pour les AAN (anti- corps antinucléaires).

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

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

Des cas d'aggravation d'une narcolepsie préexistante ont déjà été associés dans la littérature médicale à la prise de chlorhydrate de prazosine, bien qu'on n'ait pu établir de lien causal dans ces cas.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Quelques cas de surdose avec le chlorhydrate de prazosine ont été rapportés avec chlorhydrate de prazosine. Les symptômes les plus fréquents de surdosage incluent l'hypotension et la somnolence.

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

Traitement

Le soutien de la fonction cardiovasculaire est d'une importance capitale en cas d'hypotension causée

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-PRAZO comprimés à libération conventionnelle (chlorhydrate de prazosine)

Remarque : Pour obtenir une dose initiale de 0,5 mg lors de l'ajustement posologique, diviser un comprimé sécable de 1 mg en deux.

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

Par la suite, la dose sera augmentée graduellement en fonction de la réponse du patient à l'effet hypotenseur du médicament. En général, si une dose donnée est susceptible de produire une réponse, celle-ci survient après 1 à 14 jours de traitement. Une fois qu'on en a observé une, on doit poursuivre le traitement à la dose qui l'a provoquée jusqu'à ce que la réponse soit optimale.

À partir de ce moment, la posologie peut être augmentée graduellement, jusqu'à obtention de l'effet désiré, ou jusqu'à ce que la dose maximale de 20 mg/jour soit atteinte.

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

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

Utilisation avec d'autres médicaments

Patients prenant des diurétiques

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

Patients prenant d'autres antihypertenseurs

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

Patients traités par APO-PRAZO devant recevoir un autre agent antihypertenseur

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

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

antihypertenseurs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

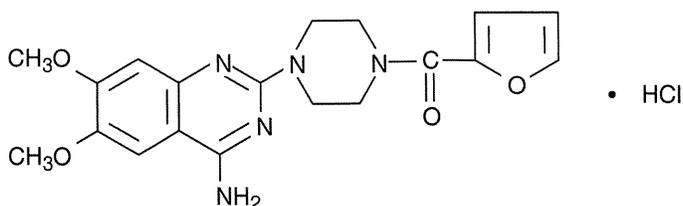
CHIMIE

Dénomination commerciale : **APO-PRAZO**

Nom propre : Chlorhydrate de prazosine

Nom chimique : Chlorhydrate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-(2-furoyl)-pipérazine.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}N_5O_4Cl$

Poids moléculaire : 419,9 g/mol

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

Composition : **APO-PRAZO en comprimés** contient du chlorhydrate de prazosine équivalant à 1,0, 2,0 et 5,0 mg de prazosine. Il contient aussi les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, polysorbate et stéarate de magnésium. APO-PRAZO en comprimés à 1 mg contient deux colorants : jaune D&C n° 10 et jaune FD&C n° 6.

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES

PRÉSENTATION

- 1 mg : Chaque comprimé pêche, sécable, plat, à bord biseauté, en forme de capsule et portant l'inscription « APO P1 » sur un côté, contient du chlorhydrate de prazosine équivalent à 1,0 mg de prazosine. APO-PRAZO à 1 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.
- 2 mg : Chaque comprimé rond, blanc, biconvexe, sécable et portant l'inscription « APO » au-dessus de « P2 » sur un côté, contient du chlorhydrate de prazosine équivalent à 2,0 mg de prazosine. APO-PRAZO à 2 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.
- 5 mg : Chaque comprimé blanc, biconvexe, sécable, en forme de losange et portant l'inscription « APO » au-dessus de « P5 » sur un côté, contient du chlorhydrate de prazosine équivalent à 5,0 mg de prazosine. APO-PRAZO à 5 mg est offert en bouteilles de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Effet hypotenseur

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

Les données physiologiques et de liaison directe avec les radio-ligands d'études chez des animaux de laboratoire indiquent que l'effet hypotenseur du chlorhydrate de prazosine sur la vasodilatation périphérique résulte principalement d'un blocage sélectif des récepteurs vasculaires adrénérgiques postsynaptiques α_1 . Puisque la prazosine agit de préférence sur les récepteurs adrénérgiques postsynaptiques α_1 , le contrôle de rétroaction de la libération de norépinéphrine neuronale par les récepteurs présynaptiques α_2 demeure inchangé.

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

Autres effets

Administré à des doses considérablement plus élevées que celles nécessaires à l'obtention d'un effet antihypertenseur, le chlorhydrate de prazosine a une légère action dépressive sur le SNC. Il a également diminué la norépinéphrine cardiaque et l'épinéphrine surrénale chez des rats, causé une diurèse chez des chiens anesthésiés, mais a provoqué une rétention liquidienne chez des chiens et des souris conscients, et possède une activité hyperglycémiant chez les rats.

Les études cliniques dans lesquelles on a suivi les profils lipidiques indiquent qu'on a généralement observé aucun changement indésirable entre les niveaux de lipides avant et après le traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

TABLEAU 1

Toxicité aiguë du chlorhydrate de prazosine

ESPÈCE	SEXE	VOIE ORALE	VOIE INTRAPÉRITONÉALE
		DL ₅₀ mg/kg	DL ₅₀ (limites de confiance de 95 %) mg/kg
Souris	M & F	>5000	84 (62-113)
Rat	M & F	>2000	141 (121-165)

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

Chez des chiens bâtards ayant reçu 250 et 500 mg/kg d'une dose unique administrée par voie orale, on a observé de l'ataxie, de la dépression, une diarrhée occasionnelle, un relâchement de la membrane nictitante, une ptose et des tremblements occasionnels. On a aussi noté une tachycardie chez trois chiens ayant reçu une dose de 250 mg/kg. On a noté une anorexie 48 heures après la prise du médicament chez un chien recevant 500 mg/kg.

Toxicité chronique

Des chiens ont reçu des doses de 2, 10 ou 25 mg/kg de chlorhydrate de prazosine sept jours par semaine pendant un an. Une atrophie et une dégénérescence testiculaires, accompagnées d'une atrophie et d'une fibrose de la prostate ont été observées chez les chiens ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour.

(Dans les études cliniques menées chez l'être humain, les effets possibles du médicament sur la fonction testiculaire ont été surveillés par dosage des 17-cétostéroïdes urinaires chez 105 patients pendant des périodes allant de 3 à 33 mois. Une analyse de la tendance des données des 17-cétostéroïdes a révélé une variation saisonnière, qui ne serait toutefois pas imputable au médicament. L'analyse courante du sperme de 27 patients ayant reçu du chlorhydrate de prazosine pendant une période allant jusqu'à 51 mois n'a révélé aucune anomalie.)

Dans le cadre d'une étude de 18 mois, des rats ont reçu des doses de 5, 25, 75, et 150 mg/kg/jour de chlorhydrate de prazosine. Pendant les 18 premières semaines de l'étude, la dégénérescence et/ou la nécrose hépatocellulaire induite par le médicament et la nécrose corticomédullaire sont apparues à la dose de 150 mg/kg; de légers changements dégénératifs hépatocellulaires et/ou une nécrose ont été observés à la dose de 75 mg/kg.

Entre les semaines 19 et 53, les changements pathologiques suivants ont été observés aux doses de 150 et 75 mg/kg : nécrose des testicules accompagnée d'une adhérence inguinale et/ou scrotale; néphrite néphrotoxique chronique, repli dégénératif et contraction de la rétine (rétinopathie proliférante); pléthore surrénal, nécroses gastrique et hépatique. À la dose de 25 mg/kg, on a observé un faible pourcentage d'incidence d'altérations testiculaires, rénales et gastriques; puisque ces mêmes changements sont apparus chez un plus grand nombre d'animaux aux deux plus fortes doses, ils semblent être associés au médicament.

Entre la semaine 54 et le 18^e mois, les changements suivants sont survenus aux doses de 150, 75 et 25 mg/kg: atrophie et/ou dégénérescence des testicules accompagnées d'adhérence inguinale et/ou scrotale; rétinopathie proliférante (aux doses de 150 et 75 mg/kg seulement) et dégénérescence et/ou nécrose hépatique. De plus, des cataractes bilatérales (non observées auparavant) sont apparues aux doses de 150 et 75 mg/kg. Une néphrite chronique et un pléthore surrénal (dégénérescence cystique) qui présentaient auparavant (semaines 19-53) une incidence plus élevée aux doses de 150, 75 et 25 mg/kg, et 150 et 75 mg/kg respectivement, sont apparus avec approximativement la même fréquence à toutes les autres doses incluant les doses de contrôle.

Carcinogénicité

Une étude à long terme chez des rats alimentés avec du chlorhydrate de prazosine à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour pendant 18 mois n'a révélé aucun signe de carcinogénicité.

Études sur la reproduction et tératologie

Des études sur la reproduction et la tératologie ont été menées à des doses de 25 et 75 mg/kg/jour chez des rats et des lapins n'ont révélé aucun changement induit par le médicament.

RÉFÉRENCES

1. Awan NA, Miller RR, Maxwell K, Mason DT. Effects of prazosin on forearm resistance and capacitance vessels. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(1):79-84.
2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1977; 14: 163-97.
3. Cambridge D, Davey MJ, Massingham R. Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic alpha-adrenoceptors. *Brit J Pharmacol* 1977;59:514P-5P.
4. Colluci WS. Alpha-adrenergic receptor blockade with prazosin. *Ann Intern Med* 1982;97:67-77.
5. Curtis JR. Prazosin in patients with chronic renal failure. *Br Med J* 1974;3:742-43.
6. Davey MJ. The pharmacology of prazosin, an alpha₁-adrenoceptor antagonist and the basis for its use in the treatment of essential hypertension. *Clin and Exper Hyper-Theory and Practice* 1982;A4(1-2):47-59.
7. Graham RM, Mulvihill-Wilson J. Clinical pharmacology of prazosin used alone or in combination in the therapy of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2(Suppl.3):S387-S398.
8. Graham RM, Pettinger WA. Prazosin. *N Engl J Med* 1979;300(5):232-36.
9. Grahnen A, Seideman P, Lindstrom B, Haglund K, von Bahr C. Prazosin kinetics in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(4):439-46.
10. Hobbs DC, Twomey TM, Palmer RF. Pharmacokinetics of prazosin in man. *J Clin Pharmacol* 1978; 18(8):402-406.
11. Johnson BF, Romero L, Johnson J, Marwaha R. Comparative effects of propranolol and prazosin upon serum lipids in thiazide-treated hypertensive patients. *Am J Med* 1984; 76(2A):109-112.
12. Karlberg BE, Thulin T, Fageerberg SE, Scherten B, Tolagen K, Vikesdal O, Malmberg L. Effects of prazosin on plasma renin activity and blood pressure. *J Clin Pharmacol* 1979;19(7):357-65.
13. Kincaid-Smith P, Fang P, Laver MC. A new look at the treatment of severe hypertension. *Clin Sci Molec Med* 1973;45:75s-87s:
14. Kincaid-Smith P. Vasodilators in the treatment of hypertension. *Med J Aust* 1975;1(Spec Suppl):7-9.
15. Kwan CM, Shepard AMM, Johnson J, Taylor F, Brockway B. Forearm and finger hemodynamics, blood pressure control, and lipid changes in diabetic hypertensive patients treated with atenolol and prazosin: a brief report. *Am J Med* 1989;86:55-58.
16. Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss PO, Hjermann I, Lund-Larsen PG. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: the Oslo Study. *Lancet* 1984;2(8184):4-6.
17. Lowenstein J, Neusy AJ. Effects of prazosin and propranolol on serum lipids in patients with essential hypertension. *Am J. Med* 1984;76:79-84.
18. McAreavey D, Cumming AMM, Sood VP, Leckie BJ, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. The effect of oral prazosin on blood pressure and plasma concentrations of renin and angiotensin II in man. *Clin Sci* 1981;61:457s-460s.

19. Meredith P, Elliott MH, Vincent J, Reid JA. A clinical pharmacological assessment of a new osmotic pump formulation of prazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:235P.
20. Rouffy J, Jaillard J. Comparative effects of prazosin and atenolol on plasma lipids in hypertensive patients. *Am J Med* 1984; 76(2A):105-108.
21. Richardson DW, Ramaswamy D, Ramirez A. Effect of prazosin on arterial pressure and cardiac output in human hypertension. *Circulation* 1968;38(suppl 6): 164.
22. Symposium. Prazosin: clinical symposium proceedings. Proceedings of a prazosin symposium, San Francisco, 1974. *Postgrad Med* 1978 5 Nov; (Spec Suppl). (128 pages).
23. Weber MA, Stokes GS. Treatment of hypertension with an antihypertensive agent possessing vasodilator activity. *Med J Aust* 1975;1(Spec Suppl):9-11.
24. Monographie de MINIPRESS (chlorhydrate de prazosine) en comprimés à 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg. Aspri Pharma Canada Inc. Date de révision : 2 novembre 2016. N° de contrôle : 198268.