

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}APO-TERAZOSIN

Comprimés de chlorhydrate de térazosine

1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg de térazosine (sous forme de chlorhydrate de térazosine)

Norme Apotex

Antihypertenseur

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

APOTEX INC.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
16 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 255749

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	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}APO-TERAZOSIN

Comprimés de chlorhydrate de térazosine

1 mg, 2 mg, 5 mg et 10 mg de térazosine (sous forme de chlorhydrate de térazosine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 1 mg Comprimé à 2 mg Comprimé à 5 mg Comprimé à 10 mg	Lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon, Jaune D&C n° 10 sur substrat d'aluminium (2 mg), Jaune FD&C n° 6 sur substrat d'aluminium (2 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), oxyde ferreux et ferrique (5 mg), Bleu FD&C n° 1 sur substrat d'aluminium (10 mg), Bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium (10 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

Hypertension

On emploie APO-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) 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 APO-TERAZOSIN en monothérapie aux patients chez qui les autres médicaments ont causé des effets indésirables ou se sont révélés inadéquats.

Hyperplasie bénigne de la prostate

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

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

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

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

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à APO-TERAZOSIN (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, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

– On ne doit pas administrer APO-TERAZOSIN (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

Le 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 APO-TERAZOSIN.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate et l'HBP ont de nombreux symptômes en commun. Ces deux maladies coexistent fréquemment. Par conséquent, il faut examiner le patient chez qui l'on soupçonne une HBP avant d'entreprendre le traitement par APO-TERAZOSIN pour s'assurer qu'il ne souffre pas

d'un cancer de la prostate.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Ajouté pendant deux ans à la nourriture de rats à raison de 8, de 40 et de 250 mg/kg/jour, le chlorhydrate de térazosine a été associé à une augmentation statistiquement significative des tumeurs bénignes de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 250 mg/kg/jour. Les rates n'étaient pas affectées. Le chlorhydrate de térazosine 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 »

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

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

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

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

On doit avertir les patients des risques de syncope et d'hypotension orthostatique et leur recommander d'éviter de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches dangereuses dans les 12 heures qui suivent l'administration de la première dose de térazosine, 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 le chlorhydrate de térazosine aux patients qui ont des antécédents de

syncope mictionnelle.

L'administration concomitante d'APO-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) et de vérapamil aux hypertendus peut entraîner de l'hypotension symptomatique et parfois même de la tachycardie. Voir (**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**, tableau 2).

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

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

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

Hypotension orthostatique

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

Œdème périphérique

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

Appareil génito-urinaire

Maladies concomitantes

APO-TERAZOSIN ne doit pas être prescrit aux patients qui souffrent d'HBP symptomatique et qui présentent les affections concomitantes suivantes : rétention urinaire chronique, volume urinaire résiduel élevé (plus de 200 mL), débit urinaire maximal de 5 mL/s ou moins, antécédents d'intervention chirurgicale à la prostate, prostatite fibreuse ou granulomateuse chronique, rétrécissement urétral, antécédents d'irradiation pelvienne, calculs prostatiques, hypertrophie du lobe médian de la prostate, calculs vésicaux, antécédents récents d'épididymite, hématurie macroscopique, dysfonctionnement urinaire d'origine neurogène (diabète sucré, parkinsonisme, vessie neurogène non inhibée, etc.), hydronéphrose, cancer de la prostate, insuffisance hépatique ou rénale significative sur le plan clinique (taux de créatinine sérique > 2 mg/dL ou taux de transaminase glutamique oxaloacétique sérique [SGOT] > 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale ou taux équivalent sur l'échelle internationale).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Considérations péri-opératoires

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 phacoémulsification. 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 viscoélastiques. L'arrêt du traitement par les alpha-1- bloquants avant la chirurgie de la

cataracte ne semble pas bénéfique.

Fonction rénale

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

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes telles qu'angioœdème aux lèvres, à la langue ou au pharynx et (ou) spasme du larynx ont été rarement signalées chez des patients recevant de la chlorhydrate de térazosine. Voir (**EFFETS INDÉSIRABLES**). Le cas échéant, il faut immédiatement cesser le traitement par APO-TERAZOSIN, prendre les mesures appropriées et surveiller l'état du patient jusqu'à la résolution complète et durable des signes et des symptômes.

Fonction sexuelle/reproduction

On a étudié les effets d'APO-TERAZOSIN 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 semblaient contenir moins de sperme que les frottis prélevés chez les rates accouplées aux rats témoins; on a pu établir une bonne corrélation entre la numération des spermatozoïdes et la gestation.

L'administration du chlorhydrate de térazosine par voie orale pendant une année ou deux a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de l'atrophie testiculaire chez les rats à qui l'on avait administré 40 et 250 mg/kg/jour, mais non chez les rats ayant reçu 8 mg/kg/jour. On a également observé une atrophie testiculaire chez les chiens ayant reçu 300 mg/kg/jour pendant trois mois, mais non chez ceux qui avaient reçu 20 mg/kg/jour pendant un an.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas établi l'innocuité de la chlorhydrate de térazosine au cours de la grossesse. On ne recommande donc pas l'administration de chlorhydrate de térazosine 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 rats 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 la chlorhydrate de térazosine 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 la chlorhydrate de térazosine 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 la térazosine 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) du chlorhydrate de térazosine n'a entraîné aucune modification significative sur le plan clinique liée au médicament 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 contrôlés. De tels résultats laissent croire à une hémodilution. Le traitement par le chlorhydrate de térazosine pendant des périodes pouvant atteindre 24 mois n'a entraîné aucun effet significatif sur les taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

RÉACTIONS 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 la térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments.

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

Les effets indésirables les plus courants étaient 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 le chlorhydrate de térazosine étaient les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,1 %) et les céphalées (1,8 %).

Hyperplasie 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 du traitement par la chlorhydrate de térazosine

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 d'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 la térazosine 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 de la chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments	
	Térazosine n = 1 986 (%)
Organisme entier	
Céphalée	14,1
Asthénie	11,0
Œdème périphérique	3,6
Douleur thoracique	2,2
Douleur abdominale	1,5
Œdème	1,3
Œdème facial	1,0

Tableau 1	
Effets indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques chez des patients hypertendus recevant de la chlorhydrate de térazosine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments	
Appareil cardiovasculaire	
Palpitations	4,6
Tachycardie	2,9
Syncope	1,0
Appareil digestif	
Nausées	3,9
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	
Transpiration	1,1
Organes des sens	
Vision trouble	1,4
Troubles oculaires	1,2
Appareil génito-urinaire	
Impuissance	1,1
Divers	
Douleur dans les extrémités	1,8

Hyperplasie bénigne de la prostate

Dans des essais cliniques contrôlés et non contrôlés 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 (< 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.

<u>Organisme entier</u>	Douleurs dorsales, gain pondéral, réactions allergiques, malaises.
<u>Appareil cardiovasculaire</u>	Hypotension orthostatique, angine de poitrine, arythmies, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, hypotension (parfois grave), migraine. Dyspepsie, vomissements, anorexie, gastrite, dysfonctionnement de la fonction hépatique, ictère.
<u>Appareil digestif</u>	Troubles de la coordination, rêves inhabituels, confusion, troubles de l'élocution, tremblements, vertiges, convulsions, dépression. .
<u>Appareil respiratoire</u>	Sinusite, symptômes du rhume, pharyngite, asthme, accentuation de la toux, spasme du larynx
<u>Système nerveux</u>	Prurit, éruptions cutanées, photosensibilité.
<u>Organes des sens :</u>	Acouphènes, altération du goût.
<u>Appareil génito-urinaire</u>	Mictions fréquentes, dysurie.
<u>Divers :</u>	Hypokaliémie, hypophosphatémie, baisse de la libido.

Hyperplasie 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 du produit

Organisme entier :	Fièvre, douleurs au cou et douleurs aux épaules. Des cas d'anaphylaxie, d'angioœdème 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 :

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Vérapamil	P/ÉC	Élévation significative de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} du chlorhydrate de térazosine chez des patients hypertendus. Le comportement pharmacocinétique du vérapamil n'était pas modifié.	Des cas d'hypotension symptomatique, et parfois même de tachycardie, ont été observés lorsque la chlorhydrate de térazosine a été administrée en concomitance avec le vérapamil. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Voir (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs de la PDE5 p. ex. : sildénafil, vardénafil et tadalafil	P/É	Des cas d'hypotension ont été signalés avec l'utilisation de la chlorhydrate de térazosine en concomitance avec des	Hypotension symptomatique.

Tableau 2			
Interactions potentielles entre la chlorhydrate de térazosine et d'autres médicaments			
Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		inhibiteurs de la PDE5. Voir (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	
Définitions : É = étude de cas; EC = essai clinique; P = Potentielle			

Dans des essais contrôlés, on a ajouté le chlorhydrate de térazosine à des diurétiques et à plusieurs bêta-bloquants; à part l'addition des effets antihypertenseurs, on n'a observé aucune interaction imprévue. On a en outre administré le chlorhydrate de térazosine 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 le chlorhydrate de térazosine chez au moins 50 patients recevant l'un ou l'autre type de médicaments suivants : 1) analgésiques et anti-inflammatoires (acétaminophène, acide acétylsalicylique, codéine, ibuprofène, indométacine); 2) antibiotiques (érythromycine, triméthoprim 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) hypoglycémifiants; 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'APO-TERAZOSIN (chlorhydrate de térazosine) à la réponse de la tension artérielle du patient.

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

Hyperplasie bénigne de la prostate

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Dose initiale

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

Doses subséquentes

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

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

Si la réponse à l'APO-TERAZOSIN est grandement réduite à 24 heures, on peut tenter d'administrer une dose plus élevée ou adopter une posologie biquotidienne. La posologie biquotidienne peut également être retenue lorsque des effets indésirables, comme les étourdissements, les palpitations ou l'hypotension orthostatique, apparaissent deux ou trois heures après la prise du médicament.

Hyperplasie bénigne de la prostate

Dose initiale

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

Doses subséquentes

La dose doit être augmentée de façon graduelle, à des intervalles d'une semaine, et portée à 2, à 5 ou à 10 mg une fois par jour jusqu'à ce que les symptômes soient atténués et (ou) le débit urinaire augmenté comme voulu. Des doses d'entretien de 5 à 10 mg une fois par jour sont habituellement nécessaires pour obtenir une réponse clinique. La durée du traitement et la posologie doivent être soigneusement ajustées. Il peut s'écouler quatre semaines de traitement par la térazosine 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'APO-TERAZOSIN, on doit

interrompre le traitement si l'accroissement du débit urinaire n'est pas significatif sur le plan clinique par rapport aux valeurs de départ ou si l'amélioration des scores de l'*American Urology Association* (AUA) ne se traduit pas par une augmentation de la qualité de vie. Le traitement par l'APO-TERAZOSIN doit également être interrompu si ce dernier entraîne des effets indésirables plus inconfortables que les symptômes de l'HBP ou si le patient présente une complication urinaire pendant le traitement.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région

Dans les cas d'hypotension consécutive à l'administration d'APO-TERAZOSIN, 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 du 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.

Hyperplasie bénigne de la prostate (BPH)

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

Pharmacodynamie

Hypertension

La tension diastolique et la tension systolique subissent une baisse chez le patient tant en position couchée qu'en position debout. Dans les 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 la chlorhydrate de térazosine indiquent que cette réponse est légèrement plus élevée que la réponse minimale (après 24 heures), ce qui laisse supposer une atténuation de la réponse à 24 heures, peut-être par suite d'une diminution de la concentration de térazosine dans le sang à la fin de l'intervalle posologique.

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

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

Hyperplasie bénigne de la prostate

Les symptômes de l'HBP sont liés à l'obstruction urinaire. Cette dernière comprend une obstruction statique secondaire à l'hypertrophie de la prostate et une obstruction dynamique qui dépend du tonus des muscles lisses de la prostate et du col de la vessie, ce tonus étant régularisé par le système sympathique. La stimulation des récepteurs alpha-1-adrénergiques des muscles lisses du col de la vessie et de la prostate entraîne une contraction des muscles lisses et une augmentation du tonus musculaire.

Dans le cadre de trois essais contrôlés par 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 du médicament. Les résultats de ces essais indiquent que la 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 contrôlés à court terme. Les symptômes peuvent s'atténuer ou disparaître en l'absence d'un traitement chez environ 20 % des patients.

Pharmacocinétique

Tableau 3					
Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de térazosine					
	C_{max}	t_{1/2} (h)	ASC₀₋₄₈	Clairance	Volume de distribution
Dose unique moyenne (voie intraveineuse)	--	12 h	--	Plasmatique : 80 mL/min Rénale : 10 mL/min	25-30 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, en pratique, complètement absorbé chez l'homme. La presque totalité du médicament circulant demeure sous forme du médicament mère. 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 médicament subit un important métabolisme hépatique et est éliminé en grande partie par voie biliaire.

Excrétion

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

Populations 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 plasmaticque du médicament était en moyenne de 14,0 heures chez les patients de 70 ans et plus et de 11,4 heures chez les patients de 20 à 39 ans. Après l'administration orale du médicament, la clairance plasmaticque était inférieure de 31,7 % chez les

patients de 70 ans et plus, comparativement aux patients de 20 à 39 ans.

Insuffisance rénale

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-TERAZOSIN 1 mg : chaque comprimé blanc, rond, plat, aux bords biseautés portant l'inscription « APO » d'un côté et « T1 » de l'autre contient du chlorhydrate dihydraté de térazosine équivalent à 1 mg de térazosine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-TERAZOSIN 2 mg : chaque comprimé orange, rond, plat, aux bords biseautés portant l'inscription « APO » d'un côté et « T2 » de l'autre contient du chlorhydrate dihydraté de térazosine équivalent à 2 mg de térazosine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-TERAZOSIN 5 mg : chaque comprimé brun-beige, rond, plat, aux bords biseautés portant l'inscription « APO » d'un côté et « T5 » de l'autre contient du chlorhydrate dihydraté de térazosine équivalent à 5 mg de térazosine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-TERAZOSIN 10 mg : chaque comprimé bleu, rond, plat, aux bords biseautés portant l'inscription « APO » d'un côté et « T10 » de l'autre contient du chlorhydrate dihydraté de térazosine équivalent à 10 mg de térazosine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

Composition

En plus du chlorhydrate de térazosine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon. Les colorants suivants sont également utilisés dans la fabrication d'une ou plusieurs concentrations des comprimés d'APO-TERAZOSIN : Jaune D&C n° 10 sur substrat d'aluminium (2 mg), Jaune FD&C n° 6 sur substrat d'aluminium (2 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), oxyde ferreux et ferrique (5 mg), Bleu FD&C n° 1 sur substrat d'aluminium (10 mg), et Bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium (10 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

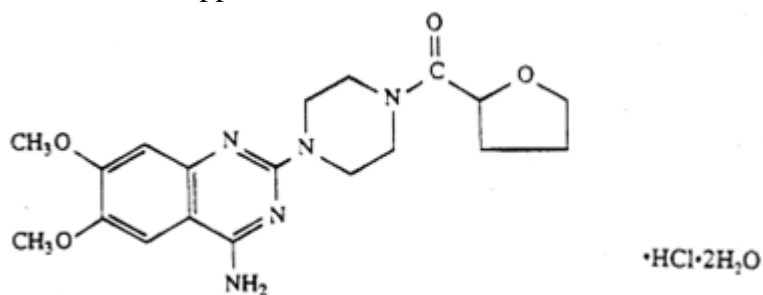
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de térazosine

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

2) Monochlorhydrate dihydraté de 1-(4-Amino-6,7-diméthoxy-2-quinazoliny)-4-(tétrahydro-2-furoyl) pipérazine.

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 459,93 g/mol

Description : Le chlorhydrate de térazosine est une substance cristalline blanche très soluble dans l'eau et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation de trois groupes de sujets, à répartition aléatoire et à dose unique a été réalisée pour comparer APO-TERAZOSIN (Apotex Inc.) et HYTRIN (Abbott Laboratories Ltd.) (1993). L'étude a été menée chez 18 hommes volontaires à jeun et en bonne santé. On a administré les traitements suivants : APO-TERAZOSIN (2 x 1 mg, Apotex Inc.), HYTRIN (2 x 1 mg, Abbott Laboratories Ltd.) et APO-TERAZOSIN (1 x 2 mg, [préparation à 10 mg réduite (réduction de 1/5) pour obtenir un comprimé de 2 mg], Apotex Inc.). Un résumé des données relatives à la comparaison d'APO-TERAZOSIN (2 x 1 mg, Apotex Inc.) et d'HYTRIN (2 x 1 mg, Abbot Laboratories Ltd.) chez les 17 sujets ayant terminé l'étude est présenté ci-dessous.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

TERAZOSIN				
(2 x 1 mg)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	426,39	420,38	101,4	95,2 à 108,0
	439,66 (27)	443,45 (37)		
ASC _I (ng•h/mL)	447,38	442,63	101,1	95,4 à 107,1
	462,06 (28)	467,63 (3)		
C _{max} (ng/mL)	43,99	42,84	102,7	92,4 à 114,1
	45,42 (27)	45,60 (38)		
T _{max} [§] (h)	1,04 (59)	1,01 (46)		
T _{1/2} [§] (h)	11,34 (18)	11,22 (17)		

* APO-TERAZOSIN (térazosine) en comprimés à 1 mg (sous forme de chlorhydrate de térazosine) (Apotex Inc.).

† HYTRIN® (térazosine) en comprimés à 1 mg (sous forme de chlorhydrate de térazosine) (Abbott Laboratories Ltd.),
acheté au Canada.

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Un résumé des données relatives à la comparaison d'APO-TERAZOSIN (1 x 2 mg [préparation à 10 mg réduite (réduction de 1/5) pour obtenir un comprimé de 2 mg], Apotex Inc.) et d'HYTRIN (2 x 1 mg, Abbott Laboratories Ltd.) chez les 17 sujets ayant terminé l'étude est présenté ci-dessous.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

TERAZOSIN				
(1 x 2 mg par rapport à 2 x 1 mg)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	440,42 455,83 (29)	420,38 443,45 (37)	104,8	98,4 à 111,6
ASC _I (ng•h/mL)	462,69 479,92 (30)	442,63 467,63 (38)	104,5	98,6 à 110,8
C _{max} (ng/mL)	43,77 46,28 (38)	42,84 45,60 (38)	102,2	91,9 à 113,6
T _{max} [§] (h)	1,38 (48)	1,01 (46)		
T _{1/2} [§] (h)	11,81 (17)	11,22 (17)		

* APO-TERAZOSIN (térazosine) en comprimés à 2 mg (préparation à 10 mg réduite (réduction de 1/5) pour obtenir un comprimé de 2 mg) (sous forme de chlorhydrate de térazosine) (Apotex Inc.).

† HYTRIN® (térazosine) en comprimés à 1 mg (sous forme de chlorhydrate de térazosine) (Abbott Laboratories Ltd.), acheté au Canada.

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 4					
Résumé des données démographiques lors des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)					
N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets d'étude (n)	Âge moyen en années (tranche)	Sexe (% H/F)
I	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe)	Placebo <i>vs</i> Chlorhydrate de térazosine, 2 mg Chlorhydrate de térazosine, 5 mg Chlorhydrate de térazosine, 10 mg Orale 12 semaines (3 mois)	252	Placebo 62,1 (47-73) 2 mg 61,6 (44-77) 5 mg 61,7 (45-75) 10 mg 61,6 (51-75)	Hommes seulement
II	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Placebo <i>vs</i> Chlorhydrate de térazosine (2, 5, 10 ou 20 mg) Orale 24 semaines (6 mois)	177	Placebo 61,3 (39-77) Chlorhydrate de térazosine 62,7 (46-82)	Hommes seulement
III	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par placebo (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Placebo <i>vs</i> Chlorhydrate de térazosine (1, 2, 5 ou 10 mg) Orale 24 semaines (6 mois)	147	Placebo 63,8 (48-80) Chlorhydrate de térazosine 64,5 (44-77)	Hommes seulement
IV	Étude de phase II ouverte à long terme (augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse)	Chlorhydrate de térazosine (1, 2, 5, 10 ou 20 mg) Orale 2 ans	475	63,1 (40-86)	Hommes seulement

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

Résultats des études

Dans le cadre de trois études contrôlées par placebo, on a observé une atténuation statistiquement significative des symptômes et une amélioration statistiquement significative du débit urinaire maximal par rapport aux valeurs de départ chez les patients ayant reçu du 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 études sont présentés dans le tableau 5.

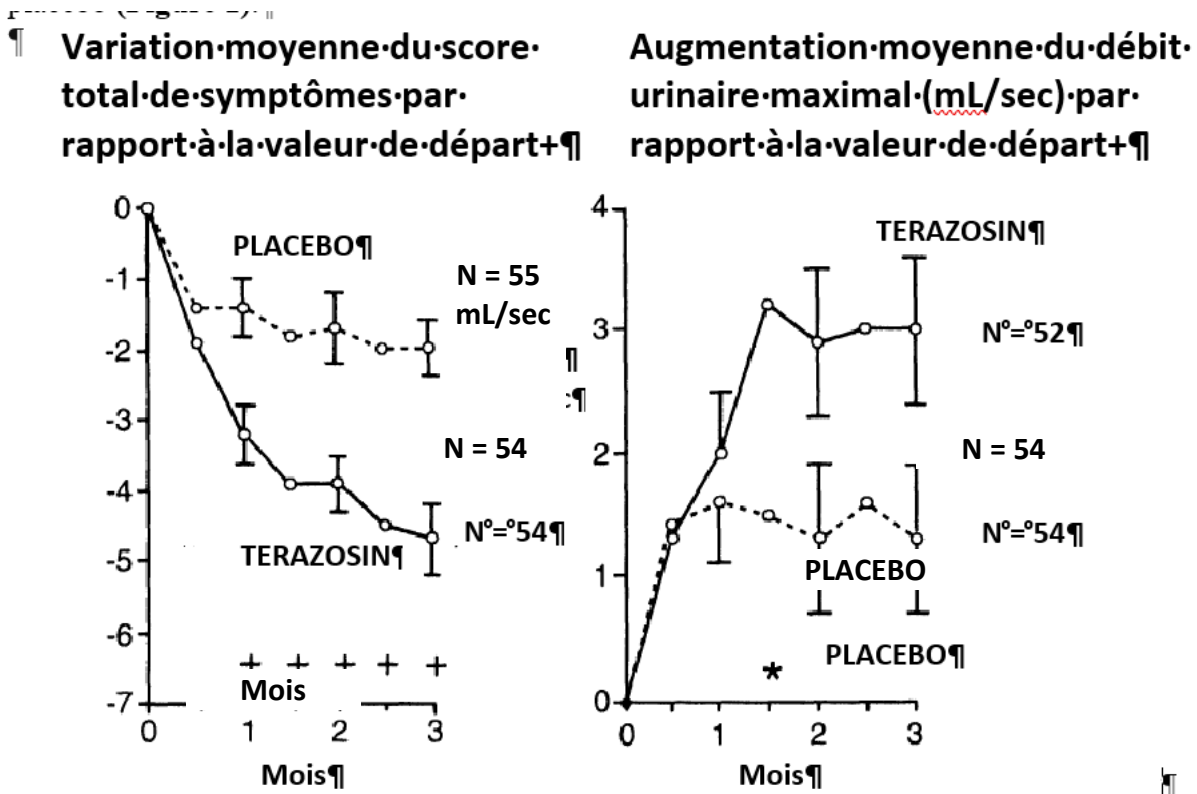
Tableau 5						
Évaluation des symptômes et mesure du débit urinaire dans le cadre de trois études cliniques contrôlées par placebo						
	Score de symptômes (plage : 0 à 27)				Débit urinaire maximal (mL/sec)	
	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne (%)
Étude no 1 (10 mg)^a						
Augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe (12 semaines)						
Placebo	55	9,7	-2,3 (24)	54	10,1	+1,0 (10)
chlorhydrate de térazosine	54	10,1	-4,5 (45)	52	8,8	+3,0 (34)
Étude n° 2 (2, 5, 10, 20 mg)^b						
Augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse (24 semaines)						
Placebo	89	12,5	-3,8 (30)	88	8,8	+1,4 (16)
chlorhydrate de térazosine	85	12,2	-5,3 (43)	84	8,4	+2,9 (35)
Étude n° 3 (1, 2, 5, 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)
chlorhydrate de térazosine	73	10,9	-4,6 (42)	73	8,6	+2,6 (30)
a La dose la plus élevée (10 mg) est indiquée.						
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 du chlorhydrate de térazosine sur les symptômes urinaires a révélé que la chlorhydrate de térazosine, comparativement au placebo, a atténué de façon significative les symptômes suivants : retard de la miction, jet intermittent, diminution de la grosseur et de la force du jet urinaire, sensation de vidange incomplète de la vessie, égouttement, mictions fréquentes pendant le jour et nycturie.

Les chercheurs, qui ignoraient le traitement reçu par les patients, ont aussi effectué une évaluation

globale de la fonction urinaire dans l'ensemble et des symptômes urinaires. Dans les études 1 et 3, les patients qui recevaient du chlorhydrate de térazosine ont présenté une amélioration significativement supérieure, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ($p \leq 0,001$).

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

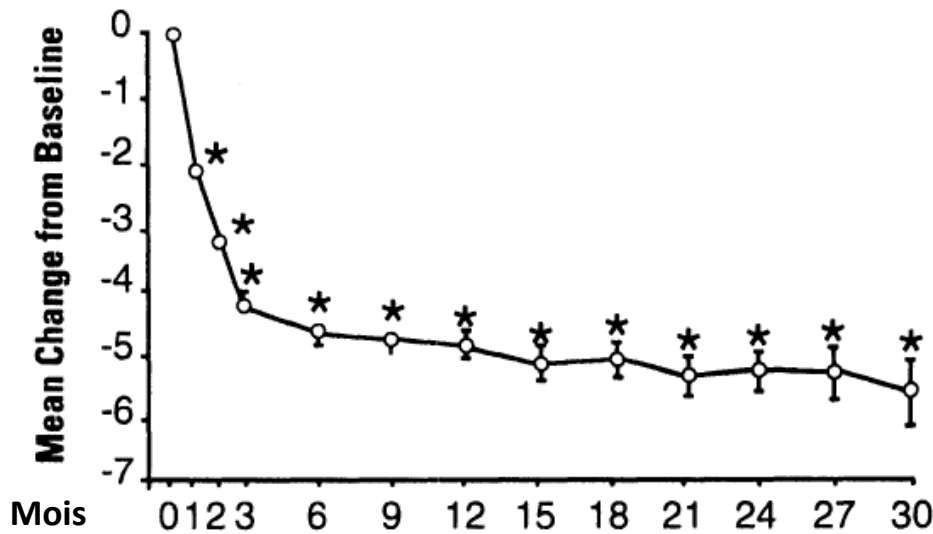


+ pour les valeurs de départ, voir le **tableau 5**

* $p < 0,05$ comparativement au groupe placebo

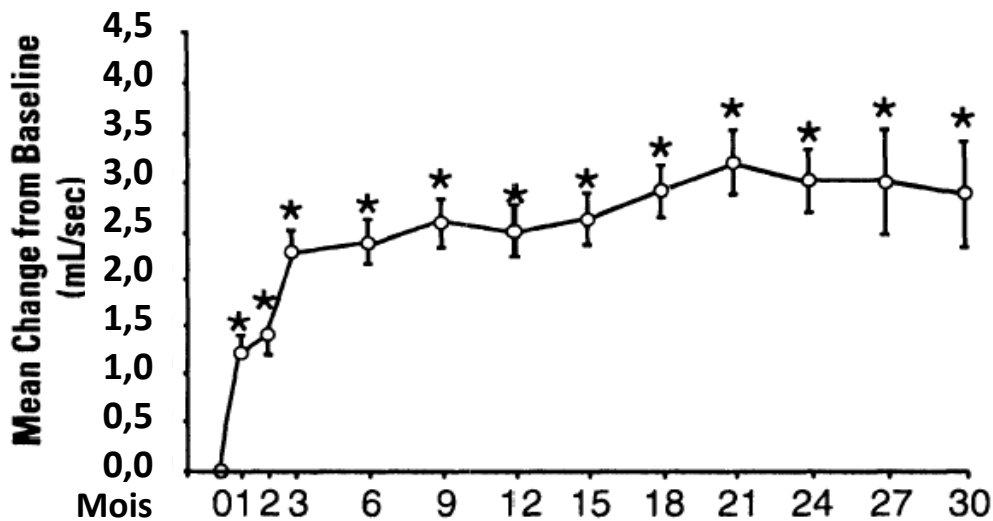
Figure 1. Étude à court terme au cours de laquelle les patients ont reçu de la chlorhydrate de térazosine à raison de 2, 5 ou 10 mg ou un placebo, selon une répartition aléatoire (étude I)

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



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

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



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

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

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

suggère une relaxation des cellules des muscles lisses.

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

Tableau 6					
Variations moyennes de la tension artérielle du début de l'étude à la dernière visite dans le cadre de toutes les études à double insu contrôlées par placebo					
	Patients normotendus TAD < 90 mm Hg			Patients hypertendus TAD > 90 mm Hg	
	Groupe	n	Variation moyenne	n	Variation moyenne
TAS (mm Hg)	Placebo	293	-0,1	45	-5,8
	chlorhydrate de térazosine	519	-3,3*	65	-14,4*
TAD (mm Hg)	Placebo	293	+0,4	45	-7,1
	chlorhydrate de térazosine	519	-2,2*	65	-15,1*

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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 de la 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), la 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 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

La 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 C (0,33 mg/kg) à des rats et à des chiens, de 28 à 38 % de la dose étaient excrétés dans l'urine et de 16 à 17 % étaient

excrétés sous forme de médicament mère inchangé. Le reste de la dose était excrété dans les fèces et résultait en grande partie de l'élimination de la chlorhydrate de térazosine et de ses métabolites par sécrétion biliaire.

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

La 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 1 000 ng/mL

La pharmacocinétique du composé chez l'animal est semblable à celle observée 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	DL ₅₀ (plage, mg/kg)	Résultats
Souris	F	Intraveineuse	264	Baisse d'activité, ataxie, dyspnée, contractions musculaires et convulsions.
	M	Intraveineuse	240	
	F	Orale	4200	
	M	Orale	3700	
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; LD₅₀ = 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 Niveau	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 10 30 300	10 mâles	2 semaines	Ptosis et larmoiement 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, de transaminase glutamique pyruvique sérique (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 ayant reçu 250 mg/kg pendant un an.

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 Niveau	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 8 40 250	110 femelles (témoins) 110 mâles (témoins) 60 femelles (traitées) 60 mâles (traités)	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 de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) aux doses de 8 et de 250 mg/kg*, du taux de sodium à la dose de 40 mg/kg**, du taux de 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 (traitées) 50 mâles (traités)	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.
§ La mort des femelles a été provoquée environ six semaines plus tôt.					
Chien	Orale	0 5 40 300	3 femelles 3 mâles	13 semaines	Quatre décès à la dose de 300 mg/kg après 2 à 3 jours de traitement; cas d'ulcères gastro-intestinaux et de dégénérescence du myocarde observés. Lésions gastro-intestinales, dégénérescence graisseuse du foie, 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

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 Niveau	Durée	Résultats
					44 jours de traitement. Rougeur au niveau du sclère et de la conjonctive, ptosis, larmoiement, salivation (avant le traitement) et érythème aux doses de 5 et de 40 mg/kg. Un ulcère duodénal chez un mâle ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Ulcères gastro-intestinaux, néphrose tubulaire et urémie, dégénérescence graisseuse du foie, hémorragies endocardiques et sous-endocardiques accompagnées d'une dégénérescence du myocarde, atrophie du thymus, spermiogenèse déficiente et gonflement hydropique des procès ciliaires chez certains chiens ayant reçu 300 mg/kg.
Chien	Orale	0 2,4 7 20	6 femelles 6 mâles	52 semaines	Aucun décès. Ptosis chez des femelles ayant reçu 20 mg/kg. Aucun changement macroscopique ou microscopique ayant une importance sur le plan toxicologique.
Chien	Intraveineuse	0 4 15 60	3 femelles 3 mâles	4 semaines	Deux décès chez les femelles ayant reçu 60 mg/kg; ulcères gastriques et duodénaux perforés accompagnés d'une péritonite focale. Aucun changement histopathologique chez les survivants. Signes liés au traitement, notamment : déshydratation, baisse d'activité, selles noires ou sanguinolentes, vomissements et tremblements. Tendance liée à la dose vers des valeurs érythropoïétiques plus faibles et diminution manifeste du rapport lignée myéloïde/lignée érythroïde de la moelle osseuse à la dose de 60 mg/kg.

Mutagénicité

Tableau 9
Résultats des études de mutagénicité sur le chlorhydrate de térazosine

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

Cancérogénicité

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 cancérogène chez les souris ayant reçu une dose maximale tolérée de 32 mg/kg/jour dans leur alimentation pendant deux ans.

Tératogénicité**Tératologie – Segment II**

Tableau 10 Résultats des études de tératologie – Segment II					
Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jo)	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 tératogénicité 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 tératogénicité ni aucune embryotoxicité aux doses 8 et de 22 mg/kg.

Fertilité et capacités générales de reproduction – Segment I

Tableau 11					
Résultats de l'étude sur la fertilité et les capacités générales de reproduction – Segment I					
Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux par groupe	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 8 30 120	Les mâles ont reçu la dose pendant deux mois avant l'accouplement. Les femelles ont reçu la dose pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement, pendant la gestation, pendant la mise bas et trois semaines après la mise bas (pendant l'allaitement).		Ptois chez tous les animaux ayant reçu le médicament; 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 petites 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	Ptois 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 alpha1-adrenergic-receptor blocker. *Pharmacotherapy* 1985; 5(5): 285-289.
2. Abraham PA, Opsahl JA, Halstenson CE, Matzke GR, Keane WF. Prospective comparison of the renal effects of terazosin and propranolol during antihypertensive therapy. *J Hypertension* 1986;4 (suppl 5):S479-S481.
3. Caine M. Clinical experience with alpha-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hypertrophy. *Fed Proc* 1986;45:2604-2068.
4. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986; 136: 1-4.
5. Caine M. Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of benign prostatic hypertrophy. *Urology* 1988; 32 (Suppl. 6): 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. 58): 55-61.
7. Cohen A. Placebo-controlled study of once-daily administration of terazosin to patients with mild-to-moderate hypertension. *Curr Ther Res* 1987; 41(1): 105-113.
8. Dauer AD, Deger G, Fleming L. Terazosin: An effective once-a-day antihypertensive agent with an apparent beneficial effect on cholesterol. *Today's Ther Trends* 1986;4(1):1-15.
9. Dauer AD. , Abraham PA, Cohen A, et al. Terazosin: An effective once-daily monotherapy for the treatment of hypertension. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 29-34.
10. Deger G. 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. 62-67).
11. Deger G. Cutler RE, Dietz AJ, Lewin AJ, Vlachakis N. Effect of terazosin on serum lipids. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 82-85.
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. 58): 94-99.
13. Kyncl JJ. Pharmacology of terazosin. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 12-19.
14. Kyncl JJ, Sonders RC, Sperzel WD, Wynn M, Seely JH. Terazosin. *New Cardiovascular Drugs* 1986; Raven Press, N.Y.:1-17.
15. Luther RR, Glassman HN, Jordan DC, Sperzel WD. Efficacy of terazosin as an antihypertensive agent. *Am J Med* 1986;80 (suppl 5B): 73-76.
16. Luther RR, Glassman HN, Spertzel WD, Steinberg FJ, Horton JK, Jordan DC. Terazosin: A new alpha1-blocker for the treatment of hypertension: a review of randomized, controlled clinical trials of once-daily administration as monotherapy. *J. Hypertension* 1986; 4 (suppl 5):S494-S497.
17. McNeil JJ, Drummer OH, Conway EL, Workman BS, Louis WJ. Effect of age on pharmacokinetics of and blood pressure responses to prazosin and terazosin. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(2):168-175.
18. Mersey JH. , Abraham PA, Arnold JD, et al. Long-term experience with terazosin for treatment of mild to moderate hypertension. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 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. 58): 49-54.
20. Ruoff G, Cohen A, Hollifield JW, McCarron DA. Comparative trials of terazosin with other antihypertensive agents. *Am J Med* 1986;80 (suppl 5B):42-48.
21. Ruoff G, Dietz AJ, Keilson L, Lunn J, McCarron DA, Nash DT. Effect of withdrawal of

- terazosin therapy in patients with hypertension. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5B):35-41.
22. Sonders RC. Pharmacokinetics of terazosin. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 20-24.
 23. Sperzel WD, Glassman HN, Jordan DC, Luther RR. Overall safety of terazosin as an antihypertensive agent. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 58): 77-81.
 24. Titmarsh S, Monk JP. Terazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in essential hypertension. *Drugs* 1987; 33: 461-477.
 25. Monographie de produit – Comprimés d’HYTRIN® (chlorhydrate de térazosine). BGP Pharma Inc, Limited; Numéro de contrôle : 180585. Date of revision : 7 janvier 2015.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR**

Pr APO-TERAZOSIN

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'APO-TERAZOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-TERAZOSIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-TERAZOSIN est utilisé dans le traitement de :

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

APO-TERAZOSIN est indiqué 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. APO-TERAZOSIN n'est pas un traitement contre le cancer de la prostate.

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

Les effets de ce médicament :

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

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

atténuation des symptômes en deux semaines.

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

Vous ne devez pas prendre APO-TERAZOSIN 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 :

Les comprimés d'APO-TERAZOSIN contiennent aussi les ingrédients suivants : lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et amidon. Les colorants suivants sont également utilisés dans la fabrication d'une ou plusieurs concentrations des comprimés d'APO-TERAZOSIN : Jaune D&C n° 10 sur substrat d'aluminium (2 mg), Jaune FD&C n° 6 sur substrat d'aluminium (2 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), oxyde ferreux et ferrique (5 mg), Bleu FD&C n° 1 sur substrat d'aluminium (10 mg), et Bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium (10 mg).

Les formes posologiques sont :

Les comprimés d'APO-TERAZOSIN sont offerts dans les concentrations suivantes : 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 APO-TERAZOSIN si vous avez des antécédents de syncope mictionnelle (vous vous évanouissez en urinant ou peu de temps après avoir uriné).

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

- vous souffrez d'hypotension;
- vous prenez du sildéfanil (p. ex., Viagra^{MD}), du tadalafil (p. ex., Cialis[®]) ou du vardénafil (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 APO-TERAZOSIN, après l'augmentation de la dose ou à la reprise du traitement après une

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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'APO-TERAZOSIN, les situations où vous pourriez vous blesser si vous vous évanouissiez. Si vous vous sentez étourdi, asseyez-vous ou étendez-vous jusqu'à ce que vous sentiez mieux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez votre médecin ou 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^{MD}), le tardénafil (p. ex., Cialis[®]) ou le vardénafil (Levitra[®]) en même temps qu'APO-TERAZOSIN en raison du risque d'hypotension grave (tension artérielle basse).

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez les recommandations de votre médecin à la lettre sur la façon de prendre APO-TERAZOSIN. La dose initiale est de 1 mg au coucher. Vous devez continuer à prendre cette dose chaque jour pendant la première semaine de traitement, comme vous l'a prescrit votre médecin. Ce dernier augmentera graduellement la dose du médicament pour la porter à 2 mg, à 5 mg ou à 10 mg, selon votre réponse au traitement. La dose 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 APO-TERAZOSIN, vous devrez subir des examens réguliers au cours desquels on évaluera l'évolution de votre HBP et on surveillera votre tension artérielle.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'APO-TERAZOSIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital 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 APO-TERAZOSIN pendant quelques jours. Il décidera peut-être de vous faire recommencer le traitement à la dose de 1 mg. Faites attention au risque d'étourdissements.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Seulement pour les effets secondaires 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'angioœdème). L'angioœdème intestinal peut également survenir et se manifester 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			√
Douleur thoracique			√
Diminution de la tension artérielle ou hypotension			√
Dépression	√		
Difficulté à respirer ou essoufflement			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Somnolence			√
Évanouissement			√
Inflammation ou douleur articulaire	√		
Érection permanente			√
Gonflement des mains ou des pieds	√		
Éruption cutanée			√
Transpiration			√
Ecchymoses de cause inconnue ou saignement accru à la suite d'une coupure			√
Infection des voies urinaires	√		
Vomissements			√
Faiblesse			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez APO-TERAZOSIN et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants. Les comprimés APO-TERAZOSIN doivent être conservés à une température entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Il est important de laisser APO-TERAZOSIN dans son contenant d'origine.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- consultant la page Web « Déclaration des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-TERAZOSIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés aux consommateurs. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 16 septembre 2021