

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TERAZOSINE BIOGARAN 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Térazosine..... 5 mg

Sous forme de chlorhydrate de térazosine dihydraté

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose, jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TERAZOSINE BIOGARAN est indiqué chez les sujets adultes de sexe masculin.

Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment :

- dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être retardée ;
- au cours de poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale est de 1 mg de térazosine en une prise le soir au coucher. A partir du 2^{ème} jour de traitement, la dose est augmentée à 2 mg par jour, en une prise unique, pendant une semaine.

A partir du 9^{ème} jour, la posologie habituelle est de 5 mg au coucher.

La posologie devra être ajustée selon la réponse individuelle du patient.

En cas d'oubli de prise de térazosine, des sensations vertigineuses peuvent survenir lors de la réintroduction du traitement. Dans ce cas un nouvel ajustement progressif de la dose sera nécessaire avec le même schéma d'augmentation des doses que lors de l'initiation du traitement.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des études pharmacocinétiques indiquent que les patients atteints d'insuffisance rénale ne nécessitent aucune modification de la posologie recommandée.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose de térazosine doit être titrée avec une précaution particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la térazosine étant largement métabolisée par le foie et principalement excrétée par les voies biliaires. En l'absence de données cliniques disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de térazosine n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés de TERAZOSINE BIOGARAN doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide et non croqués. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Si l'administration de térazosine est interrompue pendant plusieurs jours, le traitement doit être réinstauré selon le schéma posologique initial.

4.3. Contre-indications

La térazosine ne doit pas être administrée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la térazosine ou à d'autres médicaments de la même famille chimique (alfuzosine, prazosine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- antécédents d'hypotension orthostatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Risque d'hypotension orthostatique

Certains patients peuvent répondre de façon intense à la dose initiale de 1 mg de térazosine ou à l'occasion de l'augmentation trop rapide de la posologie et/ou du non-respect des paliers d'augmentation de la dose.

Des pertes de connaissance brutales, pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique et se prolongeant quelques minutes, ont été observées environ 30 à 90 minutes après la prise de la dose initiale, éventuellement précédées de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, sensation de fatigue, sudation excessive).

Dans ce cas le malade devra être allongé jusqu'à disparition complète des symptômes. Ces phénomènes, en général transitoires, devraient permettre la poursuite du traitement en adaptant la posologie. Le malade devra être clairement informé de la survenue de ces incidents et le schéma posologique lui sera clairement expliqué.

L'administration de la térazosine est déconseillée chez des patients ayant déjà présenté des syncopes mictionnelles.

Des cas d'hypotension orthostatique ont été rapportés chez des patients recevant de la térazosine en traitement symptomatique de la rétention urinaire causée par l'HBP. Dans ces cas, l'incidence des épisodes d'hypotension posturale était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (5,6 %) que chez ceux de moins de 65 ans (2,6 %)

Syndrome de l'iris flasque per?opératoire

Le syndrome de l'iris flasque per?opératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres ??1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Etant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments ??1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.

Insuffisance hépatique

TERAZOSINE BIOGARAN doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique étant donné l'absence de données cliniques disponibles chez ces patients.

Analyses de laboratoire

Des diminutions faibles mais statistiquement significatives de l'hématocrite, des taux de globules blancs, des protéines totales et de l'albumine ont été observées lors d'essais cliniques contrôlés. Ces résultats de laboratoire suggèrent la possibilité d'une hémodilution. Un traitement par térazosine pendant une durée allant jusqu'à 24 mois n'a eu aucun effet significatif sur les taux de l'antigène prostatique spécifique (Prostate-Specific Antigen, PSA).

Précautions d'emploi

La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères. (cf. rubrique 4.5).

Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne sera poursuivi (cf. rubrique 4.5). En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la térazosine devra être interrompu.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la posologie ne dépassera pas 5 mg par jour.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (par exemple : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil) et de TERAZOSINE BIOGARAN peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, le patient devra être stabilisé par le traitement alpha bloquant avant de débuter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antihypertenseurs alpha?bloquants (doxazosine, prazosine, uradipil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil)

Risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs sauf alpha?bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncope.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Médicaments à l'origine d'hypotension orthostatique (des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa)

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

Grossesse

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été mis en évidence dans les études animales, une toxicité sur le développement embryofœtal a été observée à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la térazosine chez la femme enceinte.

TERAZOSINE BIOGARAN n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la térazosine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. TERAZOSINE BIOGARAN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études chez le rat ont mis en évidence un effet délétère sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs automobiles et les utilisateurs de machines en raison des risques d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement, et à chaque modification de la posologie.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la térazosine sont présentés ci-dessous, par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Indéterminée	Hypotension orthostatique avec perte de connaissance cédant rapidement en position couchée. Lipothymies, étourdissements, sensations vertigineuses, vertiges. Ces effets apparaissant plus volontiers en début de traitement et/ou lorsque la posologie est augmentée trop rapidement. Céphalées Somnolences
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	Nausées, diarrhée, constipation. Sécheresse buccale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Eruptions cutanées de type allergique Réaction d'hypersensibilité cutanée Angioedèmes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Thrombocytopénie
Affections oculaires	Indéterminée	Troubles visuels
Affections cardiaques	Indéterminée	Palpitations Tachycardie
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Congestion nasale Dyspnée
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Troubles de l'érection Priapisme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	Asthénie ?dème
--	--------------	-------------------

Analyses de laboratoire

Des diminutions faibles mais statistiquement significatives de l'hématocrite, des taux de globules blancs, des protéines totales et de l'albumine ont été observées lors d'essais cliniques contrôlés. Ces résultats de laboratoire suggèrent la possibilité d'une hémodilution. Un traitement par térazosine pendant une durée allant jusqu'à 24 mois n'a eu aucun effet significatif sur les taux de l'antigène prostatique spécifique (Prostate-Specific Antigen, PSA).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage en térazosine est susceptible de provoquer une hypotension.

Prise en charge

Dans ce cas, une assistance cardiovasculaire doit être mise en place, mettre le patient en position déclive afin de restaurer la pression artérielle et normaliser le rythme cardiaque et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardiovasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse n'apporte aucun bénéfice significatif.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate/alpha-bloquants, code ATC : G04CA03.

La térazosine est un dérivé chimique de la quinazoline, actif par voie orale.

La térazosine provoque une réduction des résistances périphériques totales ; cependant, le mécanisme d'action exact n'est pas encore parfaitement connu.

Des essais in vitro ont montré que la térazosine se fixait de façon sélective sur les récepteurs adrénergiques alpha-1 situés au niveau du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate et qu'elle permettait, par antagonisme compétitif, de supprimer les contractions induites par la phényléphrine.

Les études de pharmacologie réalisées chez l'animal semblent indiquer que l'effet vasodilatateur du chlorhydrate de térazosine est principalement lié à un blocage des récepteurs alpha₁ postsynaptiques qui se situent, pour la plus grande part, au niveau des artérioles et des veinules. La térazosine diminue les résistances périphériques sans modifier de façon significative la fréquence et la fonction cardiaques.

L'effet antihypertenseur paraît être la résultante directe de la vasodilatation périphérique.

On observe une baisse tensionnelle en orthostatisme comme en décubitus. L'effet sur la pression diastolique est plus prononcé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La térazosine est bien absorbée (80-100 %). La térazosine a un effet de « premier passage » minimal et presque toute la dose de térazosine est disponible au niveau systémique.

Distribution

Environ 90-94 % de la térazosine est liée aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques ne dépend pas de la concentration totale de la substance active.

Biotransformation

Le produit est fortement métabolisé par déméthylation et conjugaison au niveau du foie et excrété principalement dans les urines (10 % sous forme inchangée) et dans les fèces.

Elimination

La demi-vie d'élimination est de 12 heures environ.

Linéarité

Après une dose orale de térazosine, l'AUC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose sur la gamme de dose recommandée (2 à 10 mg).

Populations particulières

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des études pharmacocinétiques indiquent que les patients atteints d'insuffisance rénale ne nécessitent aucune modification de la posologie recommandée.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose de térazosine doit être titrée avec une précaution particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la térazosine étant largement métabolisée par le foie et principalement excrétée par les voies biliaires. En l'absence de données cliniques disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de térazosine n'est pas recommandée chez ces patients.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des données issues de la littérature n'ont pas montré d'effet génotoxique de la térazosine. Une diminution de la fertilité et une atrophie testiculaire ont été observées chez le rat soumis à l'administration répétée de doses supérieures à la dose maximale recommandée pour l'homme. Des résorptions fœtales, un poids fœtal réduit, un nombre accru de côtes surnuméraires et une diminution de la survie post-natale ont été observés dans les études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin à des doses maternelles toxiques.

Cancérogénicité : chez le rat mâle, la térazosine a induit des tumeurs médullosurrénales bénignes à la plus haute dose administrée, la plus élevée considérée comme suffisamment supérieure à la dose maximale chez l'homme. De tels événements n'ont pas été observés chez des rats femelles ni lors d'une étude similaire chez la souris. La pertinence de ces résultats en ce qui concerne l'utilisation clinique du médicament chez l'homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, povidone K30, stéarate de magnésium, talc, jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 362 136 92 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.