

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à libération modifiée contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée

Gélule orange/vert olive. Les gélules contiennent des microgranules de couleur blanche à blanc cassé. Dimensions de la gélule : 19,3 mm x 6,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symptômes fonctionnels des voies urinaires basses liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une gélule par jour, à prendre après le petit déjeuner ou le premier repas de la journée.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir également 4.3 Contre-indications).

Population pédiatrique

Aucune indication ne justifie l'administration de tamsulosine chez les enfants.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule ne doit pas être rompue ni ouverte car cela pourrait avoir un effet sur la libération du principe actif à action prolongée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au chlorhydrate de tamsulosine, notamment angioedème induit par des médicaments ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 2 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Antécédent d'hypotension orthostatique.
Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les autres $\alpha 1$ -bloquants, une baisse de la pression artérielle peut survenir chez un patient traité par tamsulosine ; celle-ci pouvant se manifester rarement par une syncope. Au premier signe d'hypotension orthostatique (vertiges, faiblesse), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à la disparition des symptômes.

Avant de débiter un traitement par la tamsulosine, un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite à intervalles réguliers.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), le traitement sera initié avec précaution car ces patients n'ont pas été étudiés.

Le « Syndrome de l'iris flasque peropératoire » (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par la tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

Interrompre la tamsulosine 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.

L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée. Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante de tamsulosine avec de l'aténolol, de l'énalapril ou de la théophylline. La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration,

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 3 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.

Lors des tests in vitro, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

Cependant le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine. L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,8 et 2,2 respectivement.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.

L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6 a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC de la tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.

L'administration concomitante avec d'autres α 1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Tamsulosine HCl Krka n'est pas indiqué chez la femme.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine. Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

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

Aucune étude n'a été menée sur les effets de la tamsulosine sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'une somnolence, une vision trouble, des vertiges et une syncope peuvent se manifester.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit :

- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Non déterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 4 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Classe de système d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Non déterminé
Affections du système nerveux	Étourdissements (1,3 %)	Céphalées	Syncope		
Affections oculaires					Vision trouble*, troubles de la vision*
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales		Rhinites			Epistaxis*
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées, vomissement			Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	Angioœdème	Syndrome de Stevens Johnson	Erythème polymorphe*, dermatite exfoliative*
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et absence d'éjaculation			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

* Observés après commercialisation.

Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine (voir également la rubrique 4.4).

Expérience après commercialisation: en plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces événements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.

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:

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 5 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de chlorhydrate de tamsulosine peut potentiellement entraîner des effets hypotenseurs sévères. Des effets hypotenseurs sévères ont été observés avec différents degrés de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, une surveillance des paramètres cardio-vasculaires doit être mise en place. La pression artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque ramenée à la normale en allongeant le patient. Si cette mesure ne suffit pas, un remplissage vasculaire et, si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être envisagés. La fonction rénale doit être surveillée et des mesures générales de soutien doivent être appliquées. Une dialyse ne peut être d'aucune aide, car la tamsulosine est fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures, telles que les vomissements provoqués, peuvent être prises pour entraver l'absorption. Lorsqu'il s'agit de fortes quantités, un lavage gastrique peut être réalisé, et du charbon activé et un laxatif osmotique, tel que du sulfate de sodium, peuvent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Urologie, médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, code ATC : G04CA02

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie sélectivement et de façon compétitive aux récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques, en particulier aux sous-types α_{1A} et α_{1D} . Elle provoque la relaxation des muscles lisses prostatiques et urétraux.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation des muscles lisses prostatique et urétraux.

Elle améliore aussi les symptômes de rétention pour lesquels l'instabilité vésicale joue un rôle important.

Ces effets sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme. La nécessité d'une chirurgie ou du cathétérisme est significativement retardée.

Les α_1 -bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 6 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détroisurienne de fuite » (PDF) à une valeur < 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détroisurienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-uretère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tamsulosine est absorbée dans l'intestin et est presque totalement biodisponible. L'absorption est diminuée au moment des repas mais peut être rendue uniforme par la prise régulière de Tamsulosine HCl Krka après le même repas chaque jour.

La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.

Après administration d'une dose unique de Tamsulosine HCl Krka au moment d'un repas, le pic plasmatique est atteint 6 heures après la prise. Après administrations répétées, l'état d'équilibre plasmatique est atteint au 5ème jour et la concentration plasmatique maximale est environ supérieure de deux tiers à la concentration maximale initiale. Bien que ce résultat ait uniquement été mis en évidence chez les personnes âgées, un résultat identique est attendu chez les patients plus jeunes. Il existe une importante variation inter-individuelle des concentrations plasmatiques atteintes que ce soit après prise unique ou prises répétées.

Distribution

Chez l'Homme, la tamsulosine est liée à 99 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est faible (environ 0,2 L/kg).

Biotransformation

L'effet de premier passage de la tamsulosine est faible, étant métabolisée lentement. La molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée au niveau du foie. Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomaux liée à la tamsulosine n'a été observée.

Les résultats in vitro suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Aucun des métabolites formés ne montre une activité pharmacologique supérieure à celle de la tamsulosine inchangée.

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 7 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Elimination

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines avec environ 9 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée.

Chez les patients, après prise unique de TAMSULOSINE KRKA LP au moment d'un repas, d'une part, et à l'état d'équilibre plasmatique, d'autre part, la demi-vie d'élimination est respectivement d'environ 10 et 13 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en dose unique et en doses répétées ont été effectuées sur la souris, le rat et le chien. De plus, des études de toxicité sur la reproduction ont été conduites chez les rats, des études de carcinogénicité chez les souris et les rats et la génotoxicité a été observée in vivo et in vitro.

Le profil général de toxicité, tel que retrouvé avec de fortes doses de tamsulosine, est cohérent avec les effets pharmacologiques associés aux antagonistes des récepteurs α -adrénergiques.

Des modifications de l'ECG ont été observées avec des doses très élevées chez les chiens. Cependant, cette observation n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique. La tamsulosine n'a fait la preuve d'aucune propriété génotoxique significative.

Des hyperplasies des glandes mammaires des rats et des souris femelles ont été observées. Ces observations sont probablement liées à l'hyperprolactinémie et ne surviennent qu'à la suite de l'administration de doses élevées. Elles sont considérées cliniquement non pertinentes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline (E460)

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1) dispersion à 30 %

Polysorbate 80 (E433)

Laurylsulfate de sodium

Citrate de triéthyle (E1505)

Talc (E553b)

Enveloppe de la gélule:

Gélatine (E441)

Carmin d'indigo (E132)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

PI_Text022831 1	- Updated:	Page 8 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 20, 30, 90 et 100 gélules à libération modifiée sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE542764

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

Date de première autorisation: 18/06/2019

Date du dernier renouvellement: 21/10/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 10/2023