

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamsulosin hydrochloride Synthon 0,4 mg, gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine comme ingrédient actif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée.

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

4. DONNEES CLINIQUE

4.1 Indications thérapeutique

Traitement des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) en rapport avec l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

1 gélule par jour

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est justifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir la rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tamsulosine n'est pas indiquée chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de la tamsulosine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1

Mode d'administration

Voie orale.

La capsule doit être prise après le petit déjeuner ou après le premier repas de la journée.

La gélule doit être avalée entière et ne doit pas être croquée, ni mâchée sous peine d'interférer sur la libération prolongée de ce médicament.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active, incluant antécédents d'angio-œdème avec la tamsulosine, ou à l'un des composants listés en rubrique 6.1.

Antécédents d'hypotension orthostatique.

Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les autres antagonistes alfa 1-adrenocepteurs, une réduction de la tension peut arriver dans certain cas pendant le traitement avec tamsulosin, suite auquel, peut survenir une syncope. Aux premiers signes d'hypotension orthostatique (vertige, faiblesse), le patient devra être assis ou se coucher jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.

Avant d'instaurer un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine, les patients devront être examinés afin de pouvoir exclure les autres causes pouvant provoquer des symptômes similaires à ceux provoqués par l'hypertrophie bénigne de la prostate. La prostate devra ainsi être examinée par voie rectale, et si cela est nécessaire un comptage des antigènes spécifiques de la prostate (Prostate Specific Antigen) devra être effectué, avant d'instaurer le traitement puis à intervalles réguliers.

Les patients de traitement d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml / min) doivent être abordés avec prudence, car ces patients n'ont pas été étudiés.

Le «Syndrome de l'iris flasque per-opératoire» (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 tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications de l'oeil pendant ou après l'intervention.

Interrompre la tamsulosine, 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte, peut être considéré comme utile mais l'avantage de l'arrêt du traitement avant l'intervention n'ont pas été établis. Un SIFP a aussi été observé chez des patients qui ont arrêté tamsulosine longtemps avant une intervention chirurgicale de la cataracte.

Il est déconseillé de débiter un traitement par tamsulosine chez les patients pour qui une intervention chirurgicale de la cataracte est programmée.

Au cours de la consultation pré-opératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte et 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.

La tamsulosine ne doit pas être prescrit avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez des patients métabolisant faiblement le CYP2D6.

La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec un inhibiteur puissant et modéré du CYP3A4 (voir rubrique 4.5.)

Excipients

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

Les études d'interaction ont seulement été réalisées chez l'adulte.

Aucune interaction n'a été observée en cas d'administration concomitante avec l'aténolol, l'énalapril ou la théophylline. L'administration concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de la tamsulosine, alors que l'administration concomitante de furosémide les diminue; toutefois, dans la mesure où la concentration plasmatique de tamsulosine reste dans les valeurs normales, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

In vitro, ni le diazépam ni le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou le warfarine ne changent la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne change pas non plus les fractions libres de diazépam, de propranolol, de trichlorméthiazide et de chlormadinone.

Le diclofenac et la warfarine peuvent entraîner une augmentation du taux d'élimination de la tamsulosine.

L'administration concomitante de la tamsulosine avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut augmenter l'exposition à la tamsulosine. L'administration concomitante avec du kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4 connu) augmente l'AUC et la C_{max} de la tamsulosine d'un facteur de 2,8 et 2,2 respectivement.

La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec un inhibiteur puissant et modéré du CYP3A4.

L'administration concomitante avec de la tamsulosine avec de la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente l'AUC et la c_{max} de la tamsulosine d'un facteur de 1,3 et 1,6 respectivement, mais cette augmentation n'est pas cliniquement significative.

L'administration concomitante d'autres alpha-bloquants est susceptible d'abaisser la pression artérielle.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La tamsulosine n'est pas indiquée chez la femme.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés lors d'études à court et long termes avec la tamsulosine. Des cas de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'incapacité à éjaculer ont été observés après commercialisation.

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

Aucune étude n'a été conduite sur les effets de la tamsulosine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Toutefois, les patients doivent être avertis du risque des sensations vertigineuses liées à l'emploi de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Classification système organe	Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquents ($1 \geq 1\ 000$, $< 1/100$)	Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Très rares ($< 1/10\ 000$):	Inconnu (ne peut être estimé)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses (1.3%)	Céphalées	Syncope		
Affection oculaire					Vision floue, déficience vision
Affections cardiaques		Paltations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales		Rhinites			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées, vomissements			Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu cutané		Eruption, prurit, urticaire	Angio-œdème	(Stevens-Johnson syndrome)	Erythème polymorphe, dermatite exfoliative
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde, incapacité à éjaculer			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

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

Expérience après commercialisation :

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de tamsulosine: Troubles cardiaques, la fibrillation auriculaire, l'arythmie, tachycardie, troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales et dyspnée.

Les effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation sont identifiés à partir de notifications spontanées de pharmacovigilance. Par conséquent, leur fréquence ne peut pas être déterminée.

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou
--	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Une hypotension artérielle sévère peut survenir lors d'un surdosage avec la tamsulosine. Une hypotension artérielle sévère a été observée à des niveaux différents de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, il convient de prendre des mesures adéquates sur le plan cardiovasculaire. La tension artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque être normalisée en allongeant le patient. Si les mesures citées ne s'avèrent pas efficaces, des produits augmentant la volémie et, si nécessaire, des vasopresseurs pourraient être administrés. Une surveillance de la fonction rénale doit être mise en place associée à une prise en charge adaptée. Il est peu probable qu'une dialyse soit efficace étant donné que la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures, telles que des vomissements provoqués, peuvent être prises afin d'empêcher l'absorption. Lorsqu'il s'agit de grandes quantités ingérées, on peut procéder à un lavage d'estomac et administrer du charbon activé ainsi qu'un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique

La tamsulosine est un **antagoniste des récepteurs alpha_{1A} adrénergique**. Ce médicament est uniquement utilisé dans le traitement des affections prostatiques.

Code ATC: **G04CA02**

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie de façon sélective et compétitive aux récepteurs alpha adrénergiques postsynaptiques, α_{1A} et α_{1D} qui transmettent la contraction du muscle lisse relâchant ainsi le muscle lisse prostatique et urétral.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximum en relâchant le muscle lisse prostatique et urétral, diminuant ainsi l'obstruction.

Le médicament améliore également les symptômes irritatifs et obstructifs sur lesquels la contraction du muscle lisse du bas appareil urinaire joue un rôle important.

L'effet du produit sur les symptômes de stockage et de la miction sont également maintenus au cours d'un traitement au long cours, en conséquence de quoi, la nécessité d'un traitement chirurgical est significativement retardé.

Les alpha-bloquants sont susceptibles de diminuer la tension artérielle en diminuant les résistances périphériques.

Aucune baisse de la tension artérielle cliniquement significative n'a été observée au cours des études portant sur la tamsulosine chez les patients normotendus.

Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée vs placebo, dose croissante a été réalisée chez des enfants avec une vessie neuropathique. Un total de 161 enfants (avec un âge de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité par 3 niveaux de dose de tamsulosin (bas [0.001 à 0.002 mg/kg], le moyen [0.002 à 0.004 mg/kg] et haut [0.004 à 0.008 mg/kg]), ou le placebo.

Le critère principal : nombre de patients qui ont diminué leur pression de point de fuite de vessie (detrusor) à < 40 cm H₂O basé sur deux évaluations le même jour.

Le critère secondaire : pourcentage réel et changé du point de fuite vessie de base, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronephrose, l'uretérohydrose et le changement de volumes d'urine obtenus par catheterisation et le temps resté humides au temps de catheterisation comme enregistré dans le dossier de catheterisation.

Statistiquement il n'y a pas de différence significative entre le groupe de placebo et les 3 groupes de dose de tamsulosin et ceux pour le critère principal ou les critères secondaires.

Il n'a pas été observé de dose réponse pour les différents dosages.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tamsulosine est rapidement absorbée au niveau du tractus intestinal et sa biodisponibilité est pratiquement complète. L'absorption est ralentie avec la prise d'un repas. L'uniformité de l'absorption est assurée en prenant toujours la tamsulosine après le petit déjeuner.

La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ six heures après une dose unique de tamsulosine prise après un repas complet. L'état d'équilibre est atteint au cinquième jour d'une administration répétée, au moment où la C_{max} des patients est supérieure d'environ deux tiers à la concentration atteinte après une dose unique. 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 des variations inter-individuelles très importantes en termes de concentrations plasmatiques de tamsulosine, que ce soit après une dose unique ou après une administration répétée.

Distribution

Chez l'homme, la tamsulosine se lie à plus de 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. La plus grande partie de la tamsulosine est retrouvée sous forme inchangée dans le plasma. La substance est métabolisée au niveau du foie.

Au cours des études chez le rat, la tamsulosine a uniquement été à l'origine d'une légère induction des enzymes des microsomes hépatiques.

Des résultats *in vitro* suggèrent que le CYP3A4, ainsi que le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec de possibles contributions mineures d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6, qui métabolisent les médicaments, peut entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les métabolites ne sont ni aussi efficaces ni aussi toxiques que la molécule active elle-même.

Excrétion

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines. Environ 9 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée.

Chez les patients, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine est voisine de 10 heures (en cas de prise après un repas) et de 13 heures à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité après une dose unique et après des doses répétées a été étudiée chez les souris, les rats et les chiens. La toxicité sur la reproduction a également été étudiée chez les rats, le pouvoir carcinogène chez les souris et les rats et la génotoxicité *in vivo* et *in vitro*.

Le profil de toxicité courant retrouvé avec d'importantes doses de tamsulosine est équivalent aux effets pharmacologiques associés aux antagonistes alpha 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 présentant une signification 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 lors de l'exposition à la tamsulosine. Ces observations, qui sont probablement liées de façon indirecte à l'hyperprolactinémie et qui ne surviennent qu'à la suite de la prise de doses importantes, sont considérées cliniquement sans importance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline

Copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1 :1) dispersion 30 pour cent

Polysorbate 80

Laurilsulfate de sodium

Citrate de triéthyle

Talc

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Indigo carmin (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

Plaquettes : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Pilulier : A maintenir correctement fermé dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 gélules.

Contenants en PEHD avec PP fermetures résistantes aux enfants : 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 gélules.

Tous ces conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Pays-Bas

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

Plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu): BE459075
Pilulier (PEHD): BE459084

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

Date de première autorisation : 04.06.2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2025