

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamsulosine EG 0,4 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,400 mg de chlorhydrate de tamsulosine, équivalent à 0,367 mg de tamsulosine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée

Des comprimés blancs, ronds, sans barre de cassure, d'un diamètre de 9 mm, portant l'inscription « T9SL » d'un côté, et « 0,4 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Troubles urinaires du bas appareil (TUBA) liés à une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Un comprimé par jour.

Tamsulosine EG peut être prise avec ou sans nourriture.

Le comprimé doit être avalé entier et ne peut pas être broyé ni mâché, parce que la libération prolongée de la substance active s'en trouverait affectée.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas d'insuffisance rénale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir aussi 4.3 Contre-indications).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la tamsulosine chez les enfants en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Il n'existe pas d'indication pertinente pour l'utilisation de la tamsulosine chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de tamsulosine, dont œdème angioneurotique induit par le médicament, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypotension orthostatique dans l'anamnèse.
- Insuffisance hépatique grave.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, une diminution de la pression artérielle peut se produire dans des cas individuels lors de l'utilisation de tamsulosine, ce qui, dans de rares cas, peut donner lieu à une syncope. En présence de signes d'hypotension orthostatique (vertiges, faiblesse), le patient doit s'allonger ou s'asseoir jusqu'à ce que les symptômes aient disparu.

Avant le début d'un traitement par tamsulosine, le patient doit être examiné afin d'exclure d'autres affections qui produisent les mêmes symptômes que l'hyperplasie bénigne de la prostate. Un toucher rectal et, si nécessaire, la détermination de l'antigène prostatique spécifique (APS) doivent être effectués avant le début du traitement par tamsulosine et périodiquement ensuite.

La prudence s'impose lors du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min), parce que ceux-ci n'ont pas été étudiés.

Le *syndrome de l'iris flasque peropératoire* (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé lors d'une chirurgie de la cataracte chez un certain nombre de patients sous traitement par chlorhydrate de tamsulosine ou qui avaient été traités antérieurement par chlorhydrate de tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

Selon certaines mentions anecdotiques, il serait judicieux d'arrêter le chlorhydrate de tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'opération de la cataracte, mais le bénéfice de l'arrêt du traitement n'a pas encore été établi. La survenue d'un IFIS a également été rapportée chez des patients qui avaient arrêté le traitement par tamsulosine depuis plus longtemps avant l'opération de la cataracte.

L'instauration d'un traitement par chlorhydrate de tamsulosine est déconseillée chez les patients pour lesquels une opération de la cataracte est programmée. Lors de l'examen préopératoire, les chirurgiens de la cataracte et les équipes ophtalmologiques doivent déterminer si les patients devant subir une chirurgie de la cataracte sont traités ou ont été précédemment traités par tamsulosine afin de s'assurer que les mesures de précaution adéquates seront prises pour pouvoir remédier au SIFP durant l'opération.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients présentant un phénotype de faible métabolisme par le CYP2D6.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Il se peut que des résidus de comprimé soient retrouvés dans les selles.

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

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

On n'a pas observé d'interaction lors de l'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et d'aténolol, d'énalapril ou de théophylline.

L'utilisation simultanée de cimétidine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de la tamsulosine, tandis que celles-ci diminuent avec le furosémide. Cependant, les concentrations restent dans les limites normales. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise.

Le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitryptiline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine et la warfarine ne modifient pas la fraction libre de la tamsulosine *in vitro* dans le plasma humain; la tamsulosine ne modifie pas les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

Le diclofénac et la warfarine peuvent quant à eux intensifier l'élimination de la tamsulosine.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à une exposition accrue au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante de kétoconazole (un inhibiteur puissant connu du CYP3A4) a multiplié respectivement par 2,8 et 2,2 l'ASC et la C_{max} du chlorhydrate de tamsulosine. Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients présentant un phénotype de faible métabolisme par le CYP2D6.

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

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a multiplié respectivement par 1,3 et 1,6 la C_{max} et l'ASC de la tamsulosine, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

L'administration concomitante d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques pourrait entraîner des effets hypotenseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Tamsulosine EG 0,4 mg comprimés à libération prolongée n'est pas indiqué pour utilisation chez les femmes.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court et à long terme avec la tamsulosine. Des événements tels que troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde et absence d'éjaculation ont été signalés dans la phase de post autorisation.

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

Aucune étude n'a été menée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois tenir compte de la survenue éventuelle de vertiges.

4.8 Effets indésirables

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent (> 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100)	Rare (> 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Vertiges (1,3%)	Maux de tête	Syncope		

Affections oculaires					Vision floue, altération de la vision
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées, vomissements			Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit, urticaire	Œdème angio-neurotique	Syndrome de Stevens-Johnson	Erythème polymorphe, dermatite exfoliative
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles d'éjaculation, dont éjaculation rétrograde et absence d'éjaculation			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

Après la mise sur le marché du médicament, la survenue d'une situation de pupille étroite, appelée syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), dans le cadre d'une chirurgie de la cataracte, a été mise en rapport avec le traitement par tamsulosine (Voir rubrique 4.4).

Données après la mise sur le marché du médicament: outre les effets secondaires mentionnés ci-dessus, la fibrillation atriale, l'arythmie, la tachycardie et la dyspnée ont été rapportées avec le traitement par tamsulosine. Ces effets secondaires rapportés spontanément proviennent des données après mise sur le marché issues du monde entier. Le rôle joué par la tamsulosine dans leur apparition ne peut dès lors pas être déterminé avec certitude.

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 site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de chlorhydrate de tamsulosine est susceptible d'entraîner des effets d'hypotension sévères. Des effets d'hypotension sévères ont été observés à différents degrés de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë consécutive à un surdosage, un soutien cardiovasculaire doit être instauré. Lorsque le patient s'allonge, la pression artérielle se rétablit et le rythme cardiaque redevient normal. Si cette mesure est inefficace, des expandeurs de volume peuvent être administrés et, si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être utilisés. La fonction rénale doit être contrôlée et des mesures générales de soutien doivent être prises.

Il est peu probable que la dialyse soit utile, parce que la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures visant à prévenir l'absorption peuvent être prises, par exemple provoquer des vomissements. En cas de quantités élevées, on peut procéder à un lavage gastrique et administrer du charbon activé et un laxatif osmotique comme le sulfate de sodium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques; code ATC: G04C A02.

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie de manière sélective et compétitive aux récepteurs α_1 -adrénergiques postsynaptiques, à savoir aux sous-types α_{1A} et α_{1D} . Cela entraîne une relaxation des muscles lisses de la prostate et de l'urètre.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal. Il atténue l'obstruction en réduisant la tension du tissu musculaire lisse dans la prostate et l'urètre, ce qui améliore le complexe des troubles de la vidange.

Il améliore également le complexe des troubles du remplissage, dans lequel l'instabilité de la vessie joue un rôle important.

Cet effet sur les troubles du remplissage et de la vidange est maintenu lors d'un traitement prolongé. Les données d'observation indiquent que la prise de tamsulosine peut retarder le besoin d'intervention chirurgicale ou de cathétérisme.

Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques peuvent entraîner une baisse de la pression artérielle via une diminution de la résistance périphérique. Lors des études cliniques menées avec tamsulosine, aucune diminution cliniquement pertinente de la pression artérielle n'a été observée.

Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo avec différents dosages a été effectuée chez des enfants souffrant de vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité à un dosage de tamsulosine de 1 à 3 (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyen [0,002 à 0,004 mg/kg] et élevé [0,004 à 0,008 mg/kg]), ou par placebo. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients dont le seuil de pression de fuite vésicale du détrusor a diminué pour atteindre moins de 40 cm H₂O, sur la base de deux évaluations le même jour. Les deuxièmes critères d'évaluation étaient: modification et pourcentage réels vis-à-vis de la valeur de départ du seuil de pression de fuite vésicale, amélioration ou stabilisation de l'hydronephrose et de l'hydro-uretère et modification du volume urinaire obtenu par cathétérisation et nombre de fois qu'on est mouillé au moment de la cathétérisation comme enregistré dans les journaux de cathétérisation. Aucune différence significative pour les statistiques n'a été

révélée entre le groupe placebo et l'un des trois groupes de dosage de tamsulosine, pour les critères d'évaluation tant primaires que secondaires. Aucune dose-réponse n'a été observée pour chacun des dosages administrés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La formulation du comprimé à libération prolongée de tamsulosine entraîne une libération lente et constante de tamsulosine, qui permet une exposition adéquate avec peu de fluctuations par période de 24 heures.

La tamsulosine administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de tamsulosine est absorbée à partir de l'intestin. On estime que 57 % de la dose administrée sont absorbés.

La vitesse et le taux d'absorption de la tamsulosine administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine ne sont pas influencés par la prise de nourriture.

La tamsulosine présente une pharmacocinétique linéaire.

Après l'administration d'une dose unique de tamsulosine à jeun, la concentration plasmatique maximale de tamsulosine est atteinte après 6 heures (valeur médiane). À l'état d'équilibre, lequel est atteint le 4^{ème} jour en cas d'administration répétée, la concentration plasmatique maximale de tamsulosine est atteinte après 4 à 6 heures, avec ou sans nourriture. Les concentrations plasmatiques maximales passent d'environ 6 ng/ml après la première dose à 11 ng/ml à l'état d'équilibre.

Compte tenu de la libération prolongée des comprimés de tamsulosine à libération prolongée, la concentration minimale de tamsulosine dans le plasma s'élève à 40 % de la concentration plasmatique maximale, avec ou sans nourriture.

Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques, que ce soit après une seule dose ou après des doses répétées.

Distribution

Chez l'homme, la tamsulosine est liée à raison d'environ 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation

Parce que la tamsulosine est métabolisée lentement, elle ne subit qu'un faible effet de premier passage hépatique. La tamsulosine est présente essentiellement sous forme inchangée dans le plasma. Le métabolisme a lieu dans le foie.

Chez le rat, l'induction d'enzymes hépatiques microsomiques par la tamsulosine était faible ou inexistante.

Aucun des métabolites n'est plus actif que la molécule initiale.

Élimination

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La quantité de tamsulosine excrétée sous forme inchangée est estimée à quelque 4 à 6 % de la dose administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de tamsulosine.

Après l'administration d'une dose unique de tamsulosine et à l'état d'équilibre, les demi-vies d'élimination étaient d'environ 19 et 15 heures, respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité utilisant des doses uniques et répétées de tamsulosine ont été conduites chez la souris, le rat et le chien. Par ailleurs, des études de reproduction ont été menées chez le rat et des études de carcinogénicité ont été conduites chez la souris et le rat. La génotoxicité a été étudiée *in vivo* et *in vitro*.

Le profil de toxicité général de la tamsulosine, tel qu'observé après l'administration de doses élevées, correspond à l'action pharmacologique connue des antagonistes des récepteurs α -adrénergiques.

Après administration de très fortes doses à des chiens, des modifications ont été observées à l'ECG. Cet effet n'est pas cliniquement pertinent. La tamsulosine ne présente pas de propriétés génotoxiques pertinentes.

Chez les rats et les souris femelles, une incidence accrue de modifications prolifératives des mamelles a été observée. Cet effet, qui se manifeste seulement à doses élevées et qui est probablement médié par une hyperprolactinémie, n'est pas considéré comme pertinent.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Carbomère
Silice colloïdale anhydre
Oxyde de fer rouge (E172)
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé:

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Carbomère
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/Al contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 et 200 comprimés

Résumé des caractéristiques du produit

Plaquettes en PVC/Aclar/Al contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 et 200 comprimés

Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 et 200 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Eurogenerics SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plaquettes en PVC/PVDC/Al: BE384745
Plaquettes en PVC/Aclar/Al: BE384736
Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al: BE384727

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

Date de première autorisation: 03/02/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2015