

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ranomax 400 microgrammes gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à libération prolongée contient comme principe actif 400 microgrammes de chlorhydrate de tamsulosine.

Excipients à effet notoire :

Une gélule à libération prolongée contient 0,0353 mg de colorant alimentaire jaune, 0,0013 mg de ponceau 4R, 0,0008 mg de bleu brillant et 0,0019 mg d'azorubine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée

Gélules brunes/oranges de taille '2', portant la mention 'R' sur la calotte et la mention 'TSN400' sur le corps, imprimées à l'encre noire. Les gélules contiennent des granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

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

La gélule doit être avalée entière, sans être croquée ni mâchée car cela perturberait la libération modifiée de la substance active.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir aussi 4.3).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'indication pertinente pour l'utilisation de ce médicament chez l'enfant.

La sécurité et l'efficacité de la tamsulosine chez les enfants < 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif, y compris 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 sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, une diminution de la pression artérielle peut se produire dans des cas individuels lors de l'utilisation de la tamsulosine, ce qui, dans de rares cas, peut donner lieu à une syncope. En présence des premiers 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'hypertrophie 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 et périodiquement ensuite.

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

Le « syndrome de l'iris flasque peropératoire » (IFIS, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé lors d'une chirurgie de la cataracte ou du glaucome chez un certain nombre de patients sous traitement par chlorhydrate de tamsulosine ou qui avaient été traités antérieurement par tamsulosine. L'IFIS peut entraîner l'augmentation des complications oculaires pendant et après l'intervention.

Selon certaines mentions anecdotiques, il serait judicieux d'arrêter la tamsulosine 1-2 semaines avant l'opération de la cataracte ou du glaucome, mais le bénéfice de l'arrêt du traitement n'est pas établi. L'IFIS a également été rapporté chez des patients ayant arrêté le traitement par tamsulosine durant une longue période avant l'intervention.

L'instauration d'un traitement par tamsulosine chez les patients pour qui une chirurgie de la cataracte ou du glaucome est programmée n'est pas recommandée.

Lors de l'examen préopératoire, les chirurgiens et les équipes ophtalmologiques doivent déterminer si les patients devant subir une chirurgie de la cataracte ou du glaucome sont traités ou ont été précédemment traités par tamsulosine afin de s'assurer que les mesures de précaution adéquates seront prises pour pouvoir remédier à l'IFIS durant l'opération.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 (p. ex. le ketoconazole) chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 phénotype.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs forts (p. ex. le kétoconazole) et modérés (p. ex. l'érythromycine) du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Des réactions allergiques sont possibles en réponse à la présence d'agents colorants azorubine (E122), ponceau 4R (E124) et colorant alimentaire jaune (E110).

Autres ingrédients

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'interaction

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

Aucune interaction n'a été observée 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, mais parce que les concentrations restent dans les limites normales, aucune adaptation posologique n'est requise.

In vitro, ni le diazépam ni le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine ne modifie la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne modifie d'ailleurs pas davantage les fractions libres de diazépam, de propranolol, de trichlorméthiazide ou de chlormadinone.

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

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à une exposition accrue au chlorhydrate de tamsulosine. La co-administration avec le kétoconazole (un inhibiteur puissant connu du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax de chlorhydrate de tamsulosine par un facteur de 2,8 et 2,2 respectivement.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré en association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) chez les patients métaboliseurs lents du phénotype CYP2D6.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs puissants (p. ex. le kétoconazole) et modérés (p. ex. l'érythromycine) du CYP3A4.

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

Il existe un risque théorique d'effet hypotenseur accru lorsqu'il est administré en même temps que des médicaments susceptibles de réduire la pression artérielle, y compris des agents anesthésiques et d'autres antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

La tamsulosine n'est pas indiquée pour une utilisation chez les femmes.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés lors d'études cliniques à court et à long terme avec la tamsulosine.

Des épisodes de trouble de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'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 la capacité à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois tenir compte de la survenue éventuelle de la vision floue, des vertiges et de la syncope.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont décrits par fréquence et classe de système d'organes (CSO) dans le tableau ci-dessous.

Système d'organe	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Inconnu
------------------	-----------	---------------	-------	------------	---------

	> 1/100, < 1/10	> 1/1.000, < 1/100	> 1/10.000, < 1/1.000	< 1/10.000	
Affections du système nerveux	Vertige (1.3%)	Céphalées	Syncope		
Affections oculaires					Vision trouble*, détérioration de la vue*
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausée, vomissement			Sécheresse de la buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit et urticaire	Œdème angioneurotique	Syndrome Stevens-Johnson	Érythème multiforme*, Dermatite exfoliative*
Affections des organes de reproduction et du sein	Trouble de l'éjaculation Ejaculation rétrograde Absence d'éjaculation			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

*Observé post-commercialisation

Au cours de la surveillance consécutive à la mise sur le marché, une situation de pupille étroite, appelée syndrome de l'iris flasque per-opératoire (IFIS) dans le cadre d'une chirurgie de la cataracte ou du glaucome, a été mise en rapport avec le traitement par tamsulosine (voir aussi rubrique 4.4).

Expérience post-commercialisation : en supplément de la liste des effets secondaires ci-dessus, la fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie et une dyspnée ont été rapportés lors de l'utilisation de tamsulosine. Compte tenu du fait que ces réactions indésirables signalées de façon spontanée résultent de l'expérience post-commercialisation dans le monde entier, la fréquence des effets indésirables et le rôle de la tamsulosine ne peuvent être estimés fiable en ce qui concerne la causalité.

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou ;
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be;
e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage par chlorhydrate de tamsulosine peut avoir comme conséquence des effets d'hypotension aiguë, vertiges et malaise. Des effets graves d'hypotension ont été observés à différents niveaux de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë faisant suite à un surdosage, il convient d'appliquer des mesures de soutien cardiovasculaire.

La tension artérielle peut être rétablie et le rythme cardiaque peut être ramené à la normale en couchant le patient. Si cette mesure n'est pas suffisante, on peut utiliser des expanseurs du plasma et, si nécessaire, des vasopresseurs. Il faut également surveiller la fonction rénale et appliquer les mesures générales de soutien. Il est peu probable que la dialyse soit efficace étant donné que la tamsulosine se lie très fortement aux protéines plasmatiques.

Des mesures comme la provocation de vomissements peuvent être prises afin d'éviter l'absorption. En cas de prise de grandes quantités de produit, on peut procéder à un lavage gastrique et administrer du charbon activé et un laxatif osmotique comme sulfate de sodium, par exemple.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Antagonistes des récepteurs adrénérgiques alpha.**

Code ATC : G04C A02.

Préparations pour le traitement exclusif de l'adénome prostatique.

Mécanisme d'action

La tamsulosine se fixe sélectivement et compétitivement aux récepteurs adrénérgiques α_1 post-synaptiques, en particulier aux sous-types α_{1A} et α_{1D} , ce qui entraîne la décontraction des muscles lisses prostatiques et urétraux.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximum. Elle réduit l'obstruction en décontractant les muscles lisses de la prostate et de l'urètre, ce qui améliore le complexe des troubles de la vidange.

Elle 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. Le besoin d'intervention chirurgicale ou de cathétérisme est significativement retardé.

Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénérgiques peuvent entraîner une baisse de la pression artérielle via une diminution de la résistance périphérique. Lors des études cliniques menées avec la 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 (d'un âge 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. Une réponse a été définie comme un critère d'évaluation primaire avec les 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 critères d'évaluation secondaires 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'hydronéphrose et de l'hydro-uretère et modification du volume urinaire obtenu par cathétérisation et nombre de fois que le patient était 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 aucun des dosages administrés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le chlorhydrate de tamsulosine est absorbée par l'intestin et est presque entièrement biodisponible.

L'absorption de la tamsulosine est réduite après un repas récent. Pour favoriser l'uniformité de l'absorption, le patient est invité à toujours prendre la tamsulosine 0,4 mg gélules à libération prolongée après le même repas.

La cinétique de la tamsulosine est linéaire.

Après administration d'une dose unique de tamsulosine après un repas, les concentrations plasmatiques maximales de tamsulosine sont atteintes après un temps moyen de 6 heures et, à l'état d'équilibre – qui est atteint le 5^e jour d'administration répétée, la C_{max} est environ 2/3 supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Bien que ceci ait été observés chez les patients âgés, le même constant pourrait être attendu chez les patients jeunes.

Les concentrations plasmatiques présentent d'importantes variations interindividuelles, aussi bien après une dose unique qu'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

La tamsulosine subit un effet de premier passage négligeable et est métabolisée lentement. La plus grande part de la substance active présente dans le plasma se trouve sous forme inchangée. Elle est métabolisée dans le foie.

Chez le rat, on n'a noté pratiquement aucune induction d'enzymes microsomaux hépatiques due à la tamsulosine.

Des résultats in vitro suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont également impliqués dans le métabolisme, avec une contribution mineure possible au métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine par d'autres isoenzymes du CYP.

L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 métabolisant les médicaments peut conduire à une exposition accrue au chlorhydrate de tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Aucun ajustement posologique n'est justifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

Elimination

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine avec environ 9 % de la dose présente sous forme de substance active inchangée.

Après administration d'une dose unique de tamsulosine après un repas, et à l'état d'équilibre, on a mesuré des demi-vies d'élimination d'environ 10 et 13 heures, respectivement.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicologie en administration unique et répétée ont été réalisées sur des souris, des rats et des chiens.

En outre, des études des fonctions de reproduction ont été réalisées sur des rats, des études de cancérogénèse ont été réalisées sur des souris et des rats, et des études de génotoxicité ont été réalisées *in vivo* et *in vitro*.

Le profil de toxicité générale, tel qu'observé après l'administration de doses élevées de tamsulosine, correspond avec les actions pharmacologiques connues des antagonistes des récepteurs adrénergiques α_1 .

A très fortes doses, l'ECG était modifié chez les chiens. Cette réponse n'a pas été considérée comme cliniquement significative. La tamsulosine ne présente pas de propriétés génotoxiques significatives.

On a rapporté une augmentation de l'incidence de modifications prolifératives des glandes mammaires chez des souris et des rats femelles. Ces manifestations, qui sont probablement médiées par une hyperprolactinémie et qui ne sont apparues qu'à des doses très élevées, sont considérées comme non significatives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de la gélule :

Cellulose microcristalline PH101

Stéarate de magnésium

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

Hydroxyde de sodium

Triacétine

Dioxyde de titane (E171)

Talc purifié.

Corps de la gélule :

Gélatine

Colorant alimentaire jaune

Ponceau 4R (E124)

Jaune de quinoléine (E104)

Bleu brillant (E133)

Dioxyde de titane (E171).

Composition de la calotte :

Gélatine

Oxyde de fer jaune (E172)

Bleu brillant (E133)

Azorubine (E122)

Dioxyde de titane (E171).

Encre :

Shellac

Oxyde de fer noir (E172)

RANOMAX 400 mcg gélules à libération prolongée_RCP_FR_03/2022

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVdC/Alu.

Présentations de 1,2,4,7,10,14,20, 28,30,50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 200 gélules à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

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

BE296581

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

Date de première autorisation : 17/12/2012

Date de renouvellement de l'autorisation : 04/11/2010 (CRD)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2022