

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamsulosine Viatriis 0,4 mg Gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule 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

Corps orange/tête vert olive. Les gélules contiennent des billes de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symptômes touchant les voies urinaires basses, associés à l'hyperplasie 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.

Patients ayant une altération de la fonction rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Patients ayant une altération de la fonction hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients ayant une affection hépatique légère à modérée (voir aussi rubrique 4.3 « Contre-indications »).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière et ne doit être ni croquée, ni mâchée, car cela affecte la libération modifiée de la substance active.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, y compris angioœdème d'origine médicamenteuse, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'hypotension orthostatique.

- Insuffisance hépatique grave.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, la tension artérielle peut chuter chez certains patients en cas de traitement par tamsulosine et provoquer une syncope dans certains cas rares. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (vertiges, faiblesse), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à disparition des symptômes.

Avant de débiter le traitement par tamsulosine, le patient doit être examiné afin d'exclure la présence d'autres affections pouvant produire les mêmes symptômes que l'hyperplasie bénigne de la prostate. Un toucher rectal et, le cas échéant, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) doivent être effectués avant le traitement puis à intervalles réguliers.

Le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min) doit être envisagé avec prudence, car ces patients n'ont pas fait l'objet d'études.

Un angioœdème a été rarement signalé après l'utilisation de tamsulosine. Le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient sera surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème, et on évitera une nouvelle administration de tamsulosine.

Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours de la chirurgie de la cataracte ou du glaucome chez certains patients sous tamsulosine ou précédemment traités par cette substance. Ce syndrome peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention.

Selon des rapports anecdotiques l'interruption du traitement par tamsulosine 1 à 2 semaines avant la chirurgie de la cataracte ou du glaucome peut être considérée comme utile, mais les bénéfices de l'arrêt du traitement n'ont pas encore été déterminés. Le syndrome de l'iris flasque peropératoire a également été signalé chez les patients ayant interrompu la tamsulosine pendant une durée plus longue avant la chirurgie de la cataracte ou du glaucome.

Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par tamsulosine chez les patients pour qui une chirurgie de la cataracte ou du glaucome 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 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 au SIFP durant l'opération.

La tamsulosine ne peut pas être administrée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype CYP2D6 métaboliseur lent.

La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 tels que l'érythromycine (voir la rubrique 4.5).

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 n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Aucune interaction n'a été constatée lors de l'administration de tamsulosine en association avec l'aténolol, de l'énalapril ou la théophylline.

L'administration concomitante de cimétidine induit une augmentation de la concentration plasmatique de tamsulosine, alors que le furosémide engendre sa diminution. Mais les taux restant dans la fourchette normale, il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie.

In vitro, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine et la warfarine ne modifient pas la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. De même, la tamsulosine ne modifie pas les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

Le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter la vitesse d'élimination de la tamsulosine.

Aucune interaction n'a été constatée entre la tamsulosine et l'amitriptyline, le salbutamol, le glibenclamide et la finastéride lors d'études *in vitro* portant sur des fractions de microsomes hépatiques (représentatives du système enzymatique métabolisant associé au cytochrome P450).

L'administration concomitante de tamsulosine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter l'exposition à la tamsulosine. L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant connu du CYP3A4) a provoqué une augmentation de l'aire sous la courbe et de la C_{max} de la tamsulosine selon des facteurs respectifs de 2,8 et 2,2.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne peut pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype CYP2D6 métaboliseur lent.

La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4.

L'administration concomitante de tamsulosine et de paroxétine, inhibiteur puissant du CYP2D6, a provoqué l'augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine selon des facteurs respectifs de 1,3 et 1,6 ; mais ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

L'administration concomitante d'un autre antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques peut provoquer des effets hypotenseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué chez la femme.

Fertilité

Des troubles de l'éjaculation ont été observés lors d'études cliniques à court et long terme sur la tamsulosine. Les effets du type troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde et échec d'éjaculation ont été signalés pendant la phase de pharmacovigilance.

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 cependant être conscients qu'un étourdissement peut se produire.

4.8 Effets indésirables

| | Fréquent ($\geq 1/100$, <1/10) | Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, <1/100) | Rare ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000) | Très rare (<1/10\ 000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|--|--|--|--|-----------------------------|---|
| Affections du système nerveux | Étourdissement (1,3 %) | Céphalées | Syncope | | |
| Affections oculaires | | | | | Vision floue*, Troubles de la vision* |
| Affections cardiaques | | Palpitations | | | |
| Affections vasculaires | | Hypotension orthostatique | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Rhinite | | | Épistaxis* |
| Affections gastro-intestinales | | Constipation, Diarrhée, Nausée, Vomissements | | | Sécheresse de la bouche* |
| Affections de la peau et des tissus sous-cutanés | | Éruption cutanée, Démangeaisons, urticaire | Angioedème | Syndrome de Stevens-Johnson | Érythème polymorphe*, Dermatite exfoliative* |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Troubles de l'éjaculation y compris éjaculation rétrograde, Echec de l'éjaculation | | | Priapisme | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Asthénie | | | |

* Observés durant la période consécutive à la mise sur le marché

Après la commercialisation du produit, la survenue d'une situation de pupille étroite, appelée Syndrome de l'Iris Flasque Peropérateur (SIFP), dans le cadre d'une chirurgie de la cataracte et du glaucome a été mise en rapport avec le traitement par tamsulosine (voir aussi rubrique 4.4).

Expérience après la commercialisation du produit: En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées en association avec l'utilisation de tamsulosine. Comme ces effets rapportés spontanément viennent de l'expérience au niveau mondial après la commercialisation, la fréquence de ces effets et le rôle de tamsulosine dans leur cause ne peuvent être déterminés de manière fiable.

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 :

L'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

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage de tamsulosine peut provoquer des effets hypotenseurs graves qui ont été observés pour différents niveaux de surdosage. La plus élevée des doses de tamsulosine administrées par accident à un patient individuel était de 12 mg. Le patient a développé une céphalée, mais n'a pas dû recevoir de traitement à l'hôpital.

Prise en charge

Si une hypotension aiguë survient après le surdosage, un soutien cardiovasculaire doit être assuré. Il est possible de normaliser la tension artérielle et la fréquence cardiaque en allongeant le patient. Si cette mesure s'avère insuffisante, on administrera des expanseurs volémiques et, si nécessaire, des vasopresseurs. La fonction rénale doit être contrôlée et des mesures générales de soutien doivent être prises. La dialyse ne semble pas utile, car la tamsulosine est fortement liée aux protéines plasmatiques.

Certaines mesures, telles que l'induction de vomissements, peuvent être adoptées pour empêcher l'absorption.

Si une quantité importante de médicament a été prise, on peut recourir à un lavage d'estomac 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 l'hyperplasie bénigne de la prostate, antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, code ATC : G04CA02

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie sélectivement et par compétition aux adrénorécepteurs α_1 postsynaptiques, en particulier aux sous-types α_{1A} et α_{1D} qui régissent la contraction des muscles lisses, et relâche ainsi les muscles lisses de la prostate et de l'urètre.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximum en relâchant les muscles lisses de la prostate et de l'urètre, et lève ainsi l'obstruction.

Ce médicament améliore également les symptômes irritatifs et obstructifs, qui sont fortement liés à la contraction des muscles lisses des voies urinaires inférieures. Les alphabloquants peuvent réduire la tension artérielle en abaissant la résistance périphérique. Aucune baisse cliniquement significative de la tension artérielle n'a été observée au cours des études portant sur l'administration de tamsulosine à des patients normotendus.

L'effet du médicament sur les symptômes de remplissage et de vidange se conserve également en cas de thérapie à long terme, ce qui permet de retarder significativement l'obligation d'un traitement chirurgical.

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'hydronéphrose 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 aucun des dosages administrés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tamsulosine est rapidement et presque totalement absorbée à partir de l'intestin. L'absorption est ralentie si un repas est consommé avant la prise du médicament. Le caractère uniforme de l'absorption peut être assuré en prenant toujours la tamsulosine après le même repas de la journée.

La tamsulosine respecte une cinétique linéaire.

Les taux plasmatiques maximums s'obtiennent environ six heures après la prise d'une dose unique de tamsulosine après un repas complet. L'état d'équilibre est atteint dès le jour cinq d'une administration multiple, au moment où la C_{max} observée chez les patients est environ deux tiers plus élevée que celle constatée après une dose unique. Bien que cela n'ait été démontré qu'auprès des personnes âgées, on peut s'attendre à des résultats semblables chez les patients plus jeunes.

Les variations interindividuelles des taux plasmatiques de tamsulosine sont énormes, que l'administration soit unique ou multiple.

Distribution

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

Biotransformation

La tamsulosine subit un faible effet métabolique de premier passage. La majeure partie du médicament se retrouve sous forme inchangée dans le plasma. La substance est métabolisée dans le foie.

Lors d'études menées sur des rats, la tamsulosine s'est révélée ne provoquer qu'une légère induction des enzymes hépatiques microsomaux.

Les résultats *in vitro* semblent indiquer que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme, d'autres isoenzymes CYP contribuant éventuellement, dans une faible mesure, au métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6, qui métabolisent le médicament, peut entraîner une exposition accrue au chlorhydrate de tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les métabolites ne sont ni aussi efficaces ni aussi toxiques que le médicament actif.

Élimination

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine, et environ 9% de la dose restent sous forme inchangée.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité des doses uniques et des administrations multiples a été étudiée sur des souris, des rats et des chiens. La toxicité sur la reproduction a également fait l'objet d'investigations sur des rats ; la cancérogenèse, sur des souris et des rats ; et la génotoxicité a été examinée *in vivo* et *in vitro*.

Le profil de toxicité observé sous de fortes doses de tamsulosine reflète l'effet pharmacologique associé aux antagonistes alpha-adrénergiques.

Des modifications du tracé ECG ont été découvertes chez le chien à des doses très élevées. Ce phénomène ne semble cependant pas cliniquement significatif. La tamsulosine ne s'est pas avérée posséder de propriétés génotoxiques significatives.

De plus grandes variations prolifératives ont été découvertes au niveau des glandes mammaires de femelles de rats et de souris exposées à la tamsulosine. Ces données, qui sont probablement indirectement liées à une hyperprolactinémie, et qui ne surviennent que sous de fortes doses, sont considérées comme sans signification clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Copolymère d'acide méthacrylique acrylate d'éthyle (1:1) en dispersion à 30 %
Polysorbate 80
Laurylsulfate de sodium
Triéthyl citrate
Talc

Enveloppe de la gélule

Gélatine
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

Plaquettes: À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Récipient HDPE : Conserver le pilulier soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de carton contenant des plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/Aluminium contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200 et conditionnements multiples de 200 (2 cartons de 100) gélules à libération modifiée.

Récipient en HDPE muni d'une fermeture de sécurité enfant en PP contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 gélules à libération modifiée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Tamsulosine Viatrix 0,4 mg gélules à libération modifiée : BE277767 (plaquette).
Tamsulosine Viatrix 0,4 mg gélules à libération modifiée : BE277776 (récipient HDPE).

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

Date de premiere autorisation : 12/12/2005
Date de dernier renouvellement: 23/03/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2023
Date d'approbation: 06/2023