

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrRAN-TAMSULOSIN**

**chlorhydrate de tamsulosine**

**gélules à libération prolongée 0,4 mg**

**ANTAGONISTE SÉLECTIF DU  
SOUS-TYPE ALPHA<sub>1A</sub>-ADRÉNORÉCEPTEUR DANS LA PROSTATE**

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.  
2680, boul. Matheson Est, bureau 200  
Mississauga (Ontario)  
L4W 0A5

Date de rédaction :  
1<sup>er</sup> avril 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 118309

## Sommaire

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSES .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	19
TOXICOLOGIE .....	27
RÉFÉRENCES .....	29
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>30</b>

PrRAN-TAMSULOSIN

chlorhydrate de tamsulosine

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
orale	gélules à libération prolongée/0,4 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Le RAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de l'hyperplasie prostatique bénigne (HPB).

Le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les femmes.

Le RAN-TAMSULOSIN n'est pas destiné à être utilisé comme médicament antihypertenseur

**Gériatrie (>65 ans) :**

Le chlorhydrate de tamsulosine s'est avéré un antagoniste de l'alpha<sub>1</sub>-adréno-récepteur lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg une fois par jour) à des patients de plus de 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie).

**Pédiatrie :**

Le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients hypersensibles à la tamsulosine ou à n'importe quel ingrédient de la formule ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Les signes et les symptômes de l'orthostasie (hypotension orthostatique, étourdissements et vertige) ont été détectés plus fréquemment chez les patients traités au chlorhydrate de tamsulosine que chez les patients ayant reçu un placebo. Comme c'est le cas pour d'autres alphabloquants, il existe un risque potentiel de syncope (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

**Il faut aviser les patients qui commencent un traitement au RAN-TAMSULOSIN d'éviter les situations où des blessures pourraient être causées en cas de syncope (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

**Très rarement, la tamsulosine, comme les autres antagonistes  $\alpha_1$ , a été associée au priapisme (érection pénienne persistante douloureuse, sans lien avec l'activité sexuelle). Cet état pouvant être associé à une impuissance permanente s'il n'est pas traité convenablement, il faut informer les patients de sa gravité (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR - MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

### Généralités

Le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

### Carcinome de la prostate.

Bon nombre des symptômes du carcinome de la prostate et du HPB peuvent être identiques. Ces deux maladies co-existent souvent. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation avant le début du traitement au RAN-TAMSULOSIN afin d'exclure la présence de carcinome de la prostate.

### Cardiovasculaire

**Hypotension orthostatique :** bien que la syncope soit le symptôme le plus grave du chlorhydrate de tamsulosine, d'autres symptômes peuvent se produire (étourdissements et hypotension orthostatique). Dans les deux études contrôlées à double insu menées aux États-Unis (études 1 et 2), des essais orthostatiques ont été effectués lors de chaque visite. L'hypotension orthostatique a été signalée chez trois patients (0,6 %) qui recevaient du chlorhydrate de tamsulosine.

Chez 2 102 patients faisant partie d'études cliniques contrôlées aux États-Unis, en Europe et au Japon, 0,3 % des patients qui recevaient de la tamsulosine ont subi une hypotension orthostatique, 10,2 % ont ressenti des étourdissements, et 0,7 % ont eu le vertige; les patients recevant des placebos ont ressenti une hypotension orthostatique, des étourdissements et un vertige à des taux respectifs de 0,1 %, 7,2 % et 0,4 %.

Les patients travaillant à des professions où l'hypotension orthostatique peut être dangereuse doivent être traités avec des précautions particulières.

En cas d'hypotension, le patient doit être allongé sur le dos; si cette mesure ne suffit pas, il est possible d'avoir recours à une expansion du volume à l'aide de fluides intraveineux ou de thérapie aux vasopresseurs. Une réaction d'hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement au RAN-TAMSULOSIN.

Il faut informer les patients que des étourdissements ou des évanouissements causés par une baisse de la tension artérielle peuvent se produire après avoir pris du RAN-TAMSULOSIN. Bien que l'apparition de ces symptômes soit peu probable, les patients doivent éviter de conduire, d'utiliser de la machinerie ou d'effectuer des tâches dangereuses pendant 12 heures après avoir pris la dose initiale ou après une augmentation de la dose (voir PARTIE III - RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR - MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire**

Pendant une chirurgie de la cataracte, une variante du syndrome de pupille étroite connue sous le nom de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) a été signalé lors de la surveillance après la commercialisation en association avec le traitement par alpha-1-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine. Jusqu'à maintenant, la plupart des cas signalés se sont présentés chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de tamsulosine lorsque l'IFIS s'est produit, mais dans certains cas le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart de ces cas, le traitement au chlorhydrate de tamsulosine avait été abandonné peu de temps avant la chirurgie (2 à 14 jours); toutefois, dans certains cas, le patient avait cessé de prendre le chlorhydrate de tamsulosine depuis plus longtemps. Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, une myosis peropératoire progressive malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standards, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. L'ophtalmologue du patient doit être préparé à modifier sa technique chirurgicale, telles que par l'utilisation de rétracteurs d'iris à crochets, d'anneaux de dilatation de l'iris ou de substances visco-élastiques. L'avantage de cesser le traitement aux alpha-1-bloquants, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, avant la chirurgie de la cataracte n'a pas été établie.

### **Dépendance/Tolérance**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Oreilles/Nez/Gorge**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Endocrinien/métabolisme**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Gastro-intestinal**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Génito-urinaire**

Il faut aviser les patients de la possibilité de priapisme en conséquence d'un traitement aux capsules de RAN-TAMSULOSIN et d'autres médicaments semblables. Les patients doivent savoir que cette réaction est extrêmement rare, mais qu'elle peut entraîner une dysérection (impuissance) permanente si elle n'est pas signalée immédiatement à un médecin (voir PARTIE III - RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR - MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Hématologique**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Immunitaire**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Neurologique**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Ophtalmologique**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Considérations périopératoires**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Psychiatrique**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Respiratoire**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Sensibilité/résistance**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Génito-urinaire).

### **Peau**

Aucune donnée n'est disponible.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : des études effectuées sur des rates et des lapines gravides à des doses

quotidiennes respectives de 300 et 50 mg/kg (30 000 et 5 000 fois la dose prévue pour les humains) n'ont révélé aucune preuve de dommages aux fœtus. RAN-TAMSULOSIN n'est ni indiqué ni recommandé pour être utilisé par les femmes.

**Femmes qui allaitent :** le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les femmes.

**Gériatrie :** des comparaisons d'études croisées de l'exposition globale au chlorhydrate de tamsulosine (ASC) et de la demi-vie indiquent que la disposition pharmacocinétique de la tamsulosine peut être légèrement prolongée chez les mâles gériatriques en comparaison avec les jeunes volontaires mâles en bonne santé. Cependant, le chlorhydrate de tamsulosine s'est avéré un antagoniste de l'alpha<sub>1</sub>-adrénorécepteur lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg une fois par jour) à des patients de plus de 65 ans.

**Pédiatrie :** le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les enfants.

**Sexe :** le RAN-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les femmes. L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique chez les femmes n'ont pas été évaluées.

**Insuffisance hépatique :** le traitement de patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doit être abordé avec circonspection, car aucune étude n'a été effectuée chez cette population de patients.

**Insuffisance rénale :** le traitement de patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min) doit être abordé avec circonspection, car aucune étude n'a été effectuée chez ces patients.

**Race :** aucune donnée n'est disponible.

**Polymorphisme génétique :** aucune donnée n'est disponible.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les données suggèrent que la tamsulosine est généralement bien tolérée à des doses quotidiennes se situant entre 0,1 et 0,8 mg. Les effets indésirables observés étaient généralement légers, transitoires et résolutifs.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables*

*à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

L'incidence d'effets indésirables apparaissant lors du traitement a été établie lors de six essais cliniques contrôlés de courte durée aux États-Unis et en Europe, au cours desquels des doses quotidiennes de 0,1 à 0,8 mg de tamsulosine ont été administrées. Ces études ont évalué l'innocuité chez 1 783 patients traités à la tamsulosine et chez 798 patients ayant reçu un placebo. Le tableau 1 résume les effets secondaires apparaissant lors du traitement qui se sont produits chez  $\geq 1$  % des patients recevant soit la tamsulosine, soit un placebo, lors de ces six essais contrôlés de courte durée (aux États-Unis et en Europe).

Aucun nouveau type d'effet indésirable n'était apparent après un traitement de longue durée à la tamsulosine. Les effets indésirables à l'incidence plus levée, signalés chez les patients ayant reçu la tamsulosine comparativement à ceux qui ont reçu un placebo lors des études de courte durée, étaient signalés de façon comparable lors des études de longue durée.

**Tableau 1 – EFFETS INDÉSIRABLES APPARAISSANT LORS DU TRAITEMENT SE PRODUISANT CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS AYANT REÇU LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES DE COURTE DURÉE (AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE)<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Les effets secondaires chez les patients recevant entre 0,1 et 0,8 mg de tamsulosine quotidiennement ont été groupés)

	TAMSULOSINE N=1783 (%)	PLACEBO N=798 (%)
<b>CORPS DANS SON ENSEMBLE</b>		
Maux de tête	14,7	15,5
Infection	7,9	6,8
Douleur	7,6	7,3
Asthénie	6,1	5,0
Douleur dorsale	6,2	4,5
Douleurs abdominales	3,4	4,3
Douleurs thoraciques	3,3	3,1
Blessure accidentelle	2,1	3,0
Syndrome de la grippe	2,1	2,9
Douleurs cervicales	1,0	1,1
Fièvre	1,0	1,0
Frissons	0,7	1,0
Malaise	0,4	1,1
<b>SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE</b>		
Hypertension	0,9	1,1
<b>SYSTÈME DIGESTIF</b>		
Diarrhée	4,4	4,4
Dyspepsie	3,8	5,4
Nausée	2,6	2,9
Constipation	1,3	1,4
Troubles dentaires	1,1	0,9
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>		
Œdème périphérique	0,8	1,0
<b>SYSTÈME MUSCULOSQUELETTIQUE</b>		
Arthralgie	3,0	3,3
Myalgie	1,7	2,1
Arthrite	1,1	1,0
<b>SYSTÈME NERVEUX</b>		
Étourdissements	11,8	8,9

**Tableau 1 – EFFETS INDÉSIRABLES APPARAISSANT LORS DU TRAITEMENT SE PRODUISANT CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS AYANT REÇU LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES DE COURTE DURÉE (AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE)<sup>1</sup>**

(<sup>1</sup> Les effets secondaires chez les patients recevant entre 0,1 et 0,8 mg de tamsulosine quotidiennement ont été groupés)

	TAMSULOSINE N=1783 (%)	PLACEBO N=798 (%)
Somnolence	2,5	1,5
Insomnie	1,7	0,6
Hypertonie	1,1	1,5
Baisse de libido	1,2	0,9
Paresthésie	0,4	1,1
<b>SYSTÈME RESPIRATOIRE</b>		
Rhinite	11,6	6,9
Pharyngite	4,3	3,9
Intensification de la toux	3,1	2,4
Sinusite	2,1	1,3
Dyspnée	1,1	1,1
Troubles pulmonaires	1,1	0,9
<b>PEAU ET ANNEXES</b>		
Éruption cutanée	1,8	1,8
Prurit	1,0	1,0
Transpiration	1,1	0,8
<b>SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE</b>		
Éjaculation anormale	8,7	0,5
Infection des voies urinaires	1,5	0,4
Dysurie	1,2	1,3
Impuissance	1,2	1,5

Les effets indésirables se produisant chez <1 % des patients ayant reçu la tamsulosine et un placebo comprennent l'amblyopie, à une fréquence respective de 0,6 % et 0,2 %.

Le chlorhydrate de tamsulosine n'a été associé à aucun effet important sur le plan clinique dans l'analyse d'urine ou les examens biochimiques et hématologiques routiniers.

Le tableau 2 présente les effets indésirables apparaissant lors du traitement en raison desquels 0,5 % des patients ayant reçu la tamsulosine (N=1783) ou un placebo (N=798) ont abandonné les études contrôlées de courte durée (États-Unis et Europe). Les effets indésirables les plus fréquents qui ont entraîné l'abandon du traitement à la tamsulosine étaient les étourdissements, l'asthénie, l'éjaculation anormale et les douleurs thoraciques.

**Tableau 2 – DESCRIPTION DES ABANDONS SE PRODUISANT CHEZ ≥ 0,5 % DES PATIENTS AYANT REÇU LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES DE COURTE DURÉE (ÉTATS-UNIS ET EUROPE)<sup>1</sup>**

	TAMSULOSINE N=1783 (%)	PLACEBO N=798 (%)
CORPS DANS SON ENSEMBLE		
Asthénie	0,7	0,6
Maux de tête	0,4	0,6
Douleurs thoraciques	0,5	0,3
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	1,4	0,9
SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE		
Éjaculation anormale <sup>2</sup>	0,6	0

<sup>1</sup> Les effets secondaires chez les patients recevant entre 0,1 et 0,8 mg de tamsulosine quotidiennement ont été groupés.

<sup>2</sup> L'éjaculation anormale comprend le défaut d'éjaculer, les troubles d'éjaculation, l'éjaculation rétrograde et une diminution de

l'émission de sperme. L'éjaculation anormale était liée à la dose dans les études américaines : 8,4 % dans le groupe ayant reçu 0,4 mg et 18,1 % dans le groupe ayant reçu 0,8 mg.

Le retrait de ces études cliniques sur le chlorhydrate de tamsulosine en raison de l'éjaculation anormale était également

lié à la dose chez 1,6 % des patients faisant partie du groupe ayant reçu 0,8 mg et chez aucun patient dans le groupe ayant reçu 0,4 mg ou dans le groupe ayant reçu un placebo.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant l'utilisation de chlorhydrate de tamsulosine : étourdissements, éjaculation anormale et, moins souvent, céphalée, asthénie, hypotension orthostatique, palpitation et rhinite.

Des réactions gastro-intestinales telles que la nausée, les vomissements, la diarrhée et la constipation peuvent se produire de temps à autre.

Les réactions d'hypersensibilité, telles que les éruptions cutanées, le prurit et l'urticaire peuvent se produire à l'occasion; l'œdème de Quincke n'a été signalé que rarement.

La syncope a été rarement signalée. Le priapisme a été signalé très rarement.

Pendant une chirurgie de la cataracte, une variante du syndrome de pupille étroite connue sous le nom de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) a été signalée lors de la surveillance après la commercialisation en association avec le traitement par alpha-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine et d'autres alphabloquants n'ont pas été établies. Cependant, des interactions sont à prévoir et des précautions doivent être prises lors de l'administration concurrente de gélules de RAN-TAMSULOSIN et d'autres alphabloquants.

Aucune interaction médicament-médicament importante sur le plan clinique n'a été observée lorsque le chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg ou 0,8 mg a été administré avec un des agents thérapeutiques suivantes : nifédipine, aténolol, énalapril, digoxine, furosémide ou théophylline.

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Nifédipine, aténolol ou énalapril	EC	Aucun effet important sur le plan clinique sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque comparativement au placebo (n=4 par étude).	Aucun ajustement à la dose n'est nécessaire lorsque le RAN-TAMSULOSIN est administré de façon concomitante avec le Procardia XL <sup>®</sup> (nifédipine), l'aténolol ou l'énalapril.  Dans trois études chez des patients hypertensifs (de 47 à 79 ans) dont la tension artérielle était contrôlée à l'aide de doses stables de Procardia XL <sup>®</sup> , d'aténolol ou d'énalapril pendant au moins trois mois, on a administré 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant sept jours suivi de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant sept jours supplémentaires (n=8 par étude).
Warfarine	T	-----	Aucune étude d'interactions médicament-médicament entre la tamsulosine et la warfarine n'a été menée. Les résultats provenant d'études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> sont inconcluants. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de warfarine et de gélules de RAN-TAMSULOSIN.

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Digoxine et théophylline	EC	Aucun changement dans la pharmacocinétique de la digoxine ou de la théophylline.	Aucun ajustement à la dose n'est nécessaire lorsque le RAN-TAMSULOSIN est administré de façon concomitante avec la digoxine ou la théophylline.  Deux études ont été effectuées avec des volontaires en bonne santé (n=10 par étude, intervalle d'âge de 19 à 39 ans) qui ont reçu 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine par jour pendant deux jours, suivi de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine par jour pendant cinq à huit jours, ainsi qu'une dose intraveineuse unique de 0,5 mg de digoxine ou de 5 mg/kg de théophylline.
Furosémide	EC	Le chlorhydrate de tamsulosine n'a eu aucun effet sur la pharmacodynamique (excrétion d'électrolytes) du furosémide. Bien que le furosémide ait produit une réduction de 11 à 12 % du Cmax et du AUC de la tamsulosine, il est prévu que ces changements seront négligeable sur le plan clinique.	Aucun ajustement à la dose n'est nécessaire lorsque le RAN-TAMSULOSIN est administré de façon concomitante avec le furosémide.  L'interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre une dose de 0,8 mg/jour de chlorhydrate de tamsulosine (état d'équilibre) et le furosémide 20 mg (dose unique) a été évalué chez dix volontaires en bonne santé (intervalle d'âge de 21 à 40 ans).
Cimétidine	EC	Le traitement à la cimétidine a occasionné une augmentation modérée de l'ASC de la tamsulosine (44 %) en raison d'une diminution importante (26 %) de la clairance de la tamsulosine.	Les effets de la cimétidine à la dose recommandée la plus élevée (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine a fait l'objet d'une étude chez dix volontaires en bonne santé (intervalle d'âge entre 21 et 38 ans). En conséquence, les gélules de RAN-TAMSULOSIN doivent être prises avec précaution en combinaison avec la cimétidine, particulièrement à des doses supérieures à 0,4 mg.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions médicament-aliment**

Les effets des aliments sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont homogènes, que le chlorhydrate de tamsulosine soit pris avec un petit déjeuner léger ou un petit déjeuner à teneur lipidique élevée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique - Absorption).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Aucune interaction sur les essais en laboratoire avec le chlorhydrate de tamsulosine n'est connue. Le traitement au chlorhydrate de tamsulosine pendant un maximum de 12 mois n'avait aucun effet important sur l'antigène prostatique spécifique (APS).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

RAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) 0,4 mg une fois par jour est la dose recommandée pour le traitement des signes et des symptômes de l'HPB. Elle doit être administrée environ une demi-heure après le même repas tous les jours.

Selon la symptomatologie et le débit pour chaque patient individuel, la dose peut être ajustée à 0,8 mg une fois par jour. Si l'administration d'une dose de 0,4 mg ou de 0,8 mg de RAN-TAMSULOSIN est abandonnée ou interrompue pendant plusieurs jours, une dose de 0,4 mg une fois par jour doit être reprise lors du rétablissement du traitement.

### **Administration**

Les patients ne doivent ni écraser, ni mâcher, ni ouvrir les gélules à libération prolongée de RAN-TAMSULOSIN. Ces gélules sont spécialement conçues pour contrôler la diffusion du chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation sanguine.

## **SURDOSES**

Lorsqu'une surdose de RAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) vient à causer de l'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire - Hypotension orthostatique), le soutien du système cardiovasculaire est essentiel. Le rétablissement de la pression artérielle et la normalisation de la fréquence cardiaque peuvent être réalisés en gardant le patient allongé sur le dos. Si cette mesure ne suffit pas, on peut envisager l'administration de fluides intraveineux. Au besoin, des vasopresseurs peuvent être utilisés à ce moment-là, et la fonction rénale doit être surveillée et soutenue au besoin. Les données en laboratoire indiquent que la tamsulosine est protéique entre 94 % et 99 %; il est donc peu probable que la dialyse soit bénéfique.

Des mesures telles que les vomissements peuvent être prises afin de retarder l'absorption. Lorsque des quantités importantes sont en jeu, un lavage gastrique peut être effectué, et du charbon activé et un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium, peuvent être administrés par la suite.

Un patient a signalé une surdose de 30 gélules (0,4 mg) de chlorhydrate de tamsulosine. Après l'ingestion des gélules, le patient a signalé une céphalée considérée comme grave et probablement liée au médicament, qui a disparu le jour même.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La tamsulosine, un antagoniste des  $\alpha_1$ -adréno-récepteurs, démontre une sélectivité pour les récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate humaine. Au moins trois sous-types de récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques ont été identifiés :  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  et  $\alpha_{1D}$ ; leur distribution entre les organes et les tissus humains est différente. Au moins 70 % des récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate humaine sont de sous-type  $1A$ .

### Pharmacodynamique

Les symptômes associés à l'hyperplasie prostatique bénigne (HPB) sont liés à une obstruction de l'orifice de sortie de la vessie, laquelle comprend deux composantes sous-jacentes : la composante statique et la composante dynamique. La composante statique est liée à une augmentation du volume de la prostate causée, en partie, par la prolifération de cellules musculaires lisses dans le stroma de la prostate. Cependant, la gravité des symptômes d'HPB et le degré d'obstruction urétrale ne sont pas nettement corrélés avec la taille de la prostate. La composante dynamique est associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans la prostate et le col de la vessie, laquelle entraîne une constriction de l'orifice de sortie de la vessie. La médiation du tonus musculaire lisse est assurée par la stimulation nerveuse sympathique des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, lesquels se retrouvent en quantité abondante dans la prostate, la capsule de la prostate, l'urètre prostatique et le col de la vessie. L'inhibition de ces récepteurs adrénégiques peut causer le relâchement des muscles lisses dans le col de la vessie et la prostate, ce qui entraîne l'amélioration de l'écoulement de l'urine et une diminution des symptômes d'HPB.

### Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été évaluée chez des volontaires adultes en bonne santé et des patients atteints d'HPB, avec des doses se situant entre 0,1 mg et 1 mg.

**Absorption :** l'absorption de tamsulosine provenant de la formule à libération prolongée de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine est essentiellement complète (>90 %) après l'administration d'une dose orale à jeun. Le temps de montée au pic ( $T_{max}$ ) est atteint quatre à cinq heures plus tard dans des conditions de jeûne et six à sept heures plus tard lorsque la tamsulosine est administrée avec de la nourriture. Le délai de  $T_{max}$  lorsque la tamsulosine est administrée avec de la nourriture a l'effet souhaitable d'aplatir la courbe de concentration plasmatique de la tamsulosine, réduisant ainsi les fluctuations du pic plasmatique et les concentrations dans les creux avec des doses multiples. Le fait de prendre la tamsulosine à jeun entraîne une augmentation de 30 % de la biodisponibilité (ASC) et une augmentation de 40 % à 70 % de l'augmentation de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) comparativement à la prise avec des aliments. Les effets des aliments sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont homogènes, que le chlorhydrate de tamsulosine soit pris avec un petit déjeuner léger ou un petit déjeuner à teneur lipidique élevée (voir tableau 4).

**TABLEAU 4 - PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS DU CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE SUIVANT L'ADMINISTRATION DE DOSES QUOTIDIENNES DE 0,4 MG OU DE 0,8 MG AVEC UN PETIT DÉJEUNER LÉGER, UN PETIT DÉJEUNER À TENEUR LIPIDIQUE ÉLEVÉE OU À JEUN.**

Paramètre pharmacocinétique	0,4 mg une fois par jour à des volontaires en bonne santé (intervalle d'âge de 18 à 32)		0,8 mg une fois par jour à des volontaires en bonne santé (intervalle d'âge de 55 à 75 ans)		
	Petit déjeuner léger	À jeun	Petit déjeuner léger	Petit déjeuner à teneur lipidique	À jeun
ASC (ng•h/mL)	151	199	440	449	557
T <sub>max</sub> (heures) <sup>1</sup>	6,0	4,0	7,0	6,5	5,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,1	17,1	29,8	29,1	41,6
C <sub>min</sub> (ng/mL)	3,8	4,0	12,3	13,5	13,3
Rapport C <sub>max</sub> /C <sub>min</sub>	3,1	5,3	2,7	2,5	3,6

ASC : région sous le profil de concentration plasmatique de la tamsulosine en fonction du temps sur l'intervalle de dosage; T<sub>max</sub> : médiane du temps de montée au pic; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique de la tamsulosine maximale observée; C<sub>min</sub> : concentration minimale observée. Les coefficients de variation (% CV) pour C<sub>max</sub> et ASC se situaient généralement entre 35 % et 53 % collectivement.

<sup>1</sup> Distribution

**médiane** : après l'administration intraveineuse à dix hommes en bonne santé d'âge adulte, le volume de distribution apparent moyen en état d'équilibre médian de tamsulosine se chiffrait à 16 litres, ce qui évoque une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. En outre, des études autoradiographiques du corps entier chez la souris, le rat et le chien indiquent que la tamsulosine est largement distribuée dans la plupart des tissus, notamment le rein, la prostate, le foie, la vésicule biliaire, le cœur, l'aorte et la graisse brune, et, dans une moindre mesure, dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules. La tamsulosine se fixe en majeure partie aux protéines du plasma humain (de 94 à 99 %), surtout l'alpha-1-glycoprotéine acide (GPA) chez les humains, la fixation étant linéaire pour un large intervalle de concentrations (de 20 à 600 ng/ml). Des études in vitro bilatérales indiquent que la fixation de la tamsulosine sur les protéines plasmatiques humaines n'est pas influencée par l'amitriptyline, le diclofénac, le glyburide, la simvastatine et son métabolite acide hydroxylé, la warfarine, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide ou la chlormadinone. De même, la tamsulosine n'a exercé aucun effet sur la fixation de ces médicaments.

**Métabolisme** : la tamsulosine est métabolisée en grande partie par les enzymes du cytochrome P450 (CYP3A) dans le foie; ses métabolites sont ensuite soumis à une importante réaction de conjugaison avec un glucuronide ou un sulfate. Lorsqu'on a administré une dose radiomarquée de tamsulosine à quatre volontaires en bonne santé, on en a récupéré 97 %, soit 76 % dans les urines (voie principale d'excrétion) et 21 % dans les fèces, sur une période de 168 heures. On a retrouvé moins de 10 % de la dose sous forme de composé inchangé (molécule mère) dans les urines.

Les métabolites de la tamsulosine ne contribuent pas de manière importante à l'activité antagoniste de la tamsulosine sur les récepteurs adrénergiques. De plus, on n'a observé aucune

conversion énantiomère de la tamsulosine [isomère (R-)] à isomère (S+) lors des études chez la souris, le rat, le chien et l'humain.

L'incubation dans les microsomes hépatiques humains n'a révélé aucun signe d'interaction cliniquement importante entre la tamsulosine et les médicaments reconnus pour interagir avec des enzymes hépatiques ou métabolisés par ceux-ci, notamment l'amitriptyline, le diclofénac, l'albutérol (bêta-agoniste), le glyburide (glibenclamide), le finastéride (inhibiteur de la 5 alpha-réductase pour le traitement de l'HPB) et la warfarine.

**Élimination** : après l'administration par voie intraveineuse ou par voie orale d'une préparation à libération immédiate, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine dans le plasma se chiffre entre cinq et sept heures. Comme la préparation à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine se caractérise par une pharmacocinétique dépendante de la vitesse d'absorption, la demi-vie apparente de la tamsulosine passe à environ 9 à 13 heures chez les volontaires en bonne santé et à 14 à 15 heures dans la population visée.

La tamsulosine fait l'objet d'une clairance restrictive chez l'humain, la clairance systématique étant relativement faible (2,88 L/h). La tamsulosine se caractérise par une pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, d'où une augmentation proportionnelle de la C<sub>max</sub> et de l'ASC à des doses thérapeutiques. La clairance intrinsèque est dépendante de la fixation de la tamsulosine sur le GPA, mais elle diminue avec l'âge, ce qui entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition globale (ASC) chez les sujets de 55 à 75 ans comparativement aux sujets de 20 à 32 ans.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

**Température** : entreposer à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque gélule à libération prolongée de RAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) pour administration orale renferme 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine, ainsi que les ingrédients non-médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : Eudragit L30 D55\*, Eudragit L 100-55\*, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydroxyde de sodium, talc, dioxyde de titane, triacétine.

(\* contient de l'acide méthacrylique et un copolymère d'acrylate d'éthyle, et peut contenir des agents de surface convenables tels que le polysorbate 80 et le dodécyl sulphate de sodium)

Composition de l'enveloppe de la gélule (capuchon brun/corps orange, taille 2) :

Composition du corps : gélatine, jaune soleil FCF, rouge cochenille A, bleu brillant FCF, jaune de quinoléine, dioxyde de titane

Composition du capuchon de l'enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer jaune, bleu brillant FCF, carmoisine, dioxyde de titane.

Composition de l'encre d'impression de la gélule : charbon activé, laque en écailles.

Les gélules à libération prolongée de RAN-TAMSULOSIN à 0,4 mg sont fournies en plaquettes thermoformées de 100 gélules et en bouteilles en HDPE contenant 100 gélules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

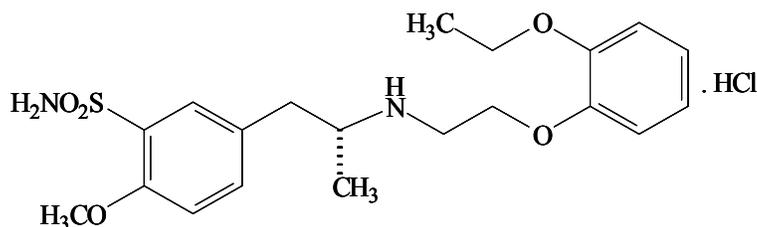
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tamsulosine

Nom chimique : monohydrate de (-)-(R)-5-[2-[[2-o-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$  (444,98)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le chlorhydrate de tamsulosine se présente sous forme de cristaux blancs qui fondent lorsqu'ils se décomposent à environ 230 °C. Il est peu soluble dans l'eau à un pH de 1,0, modérément soluble dans l'eau à un pH de 4,5 et 6,5, et légèrement soluble dans l'eau à un pH de 8,0. Il est modérément soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'acide acétique glacial et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'éther.

pH (7,5 mg/ml): 5,20

pKa : 8,37 (amine secondaire). 10,23 (sulfonamide)

#### ESSAIS CLINIQUES

Quatre essais cliniques importants contrôlés par placebo et un essai clinique important contrôlé par médicament actif sur 2 296 patients (1 003 ont reçu 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour, 491 ont reçu 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour et 802 étaient des patients de contrôle) ont été effectués aux États-Unis et en Europe. Ces essais plaident en faveur de l'administration d'une dose par jour de 0,4 mg ou de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

Une étude en profondeur sur la chlorhydrate de tamsulosine a été effectuée aux États-Unis lors de deux études contrôlées par placebo multicentres, à double insu, d'une durée de 13 semaines (Étude 1 et Étude 2), sur 1 486 hommes présentant les signes et les symptômes d'HPB. Le questionnaire validé sur l'échelle des symptômes de l'AUA (Total American Urological Association Symptom Score) a évalué les symptômes d'irritation (fréquence, urgence et nocturie) et d'obstruction (hésitation, miction incomplète, intermittence et écoulement d'urine faible). Une réduction des cotes correspond à une amélioration des symptômes.

Le débit urinaire maximal a été mesuré à toutes les visites, et une augmentation du débit urinaire maximal comparativement à la valeur de départ correspond à une diminution de l'obstruction urinaire.

Lors de l'étude 1, le débit urinaire maximal a été mesuré pendant la durée estimée de la concentration plasmatique maximale (de 4 à 8 heures après l'administration de la dose). Lors de l'étude 2, le débit urinaire maximal a été mesuré au moment estimé de la concentration plasmatique maximale pendant les deux premières semaines du traitement à double insu (de 4 à 8 heures après l'administration de la dose) et au moment estimé de la concentration plasmatique minimale (de 24 à 27 heures après l'administration de la dose) par la suite. Lors des deux études, les patients ont été assignés de façon aléatoire soit au placebo, soit à 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour, soit à 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour. Les patients faisant partie des groupes prenant 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour ont reçu une dose de 0,4 mg une fois par jour pendant une semaine, afin de passer à la dose de 0,8 mg par jour.

**TABLEAU 5 – CHANGEMENTS MOYENS DU POINT DE DÉPART AU POINT FINAL DANS LA CODE DE L'ÉCHELLE DES SYMPTÔMES DE L'AUA (0-35) ET LE DÉBIT URINAIRE MAXIMAL (ML/S)**

	Échelle des symptômes de l'AUA		Débit urinaire maximal	
	Valeur de départ	Changement	Valeur de départ	Changement
Étude 1 <sup>†</sup>				
chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	19,9 n=247	-9,6* n=237	9,57 n=247	1,78* n=247
chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg une fois par jour	19,8 n=254	-8,3* n=246	9,46 n=254	1,75* n=254
Placebo	19,6 n=254	-5,5 n=246	9,75 n=254	0,52 n=253
Étude 2 <sup>‡</sup>				

chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	18,2 n=244	-5,8* n=238	9,96 n=244	1,79* n=237
chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg une fois par jour	17,9 n=248	-5,1 * n=244	9,94 n=248	1,52 n=244
Placebo	19,2 n=239	-3,6 n=235	9,95 n=239	0,93 n=235

\* Différence statistiquement importante comparativement au placebo (valeur  $p < 0,050$ , procédure de tests multiples Benferroni-Holm).

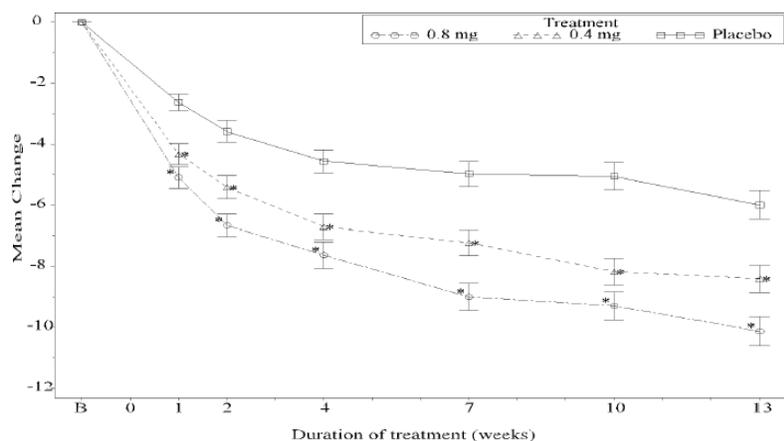
† Débit urinaire maximal mesuré de 4 à 8 heures après la dose, au point final

‡ Débit urinaire maximal mesuré de 24 à 27 heures après la dose, au point final

La cote moyenne de l'échelle de symptômes de l'AUA au point final a présenté une amélioration comparativement au point de départ dans les Études 1 et 2, chez les deux groupes traités au chlorhydrate de tamsulosine. Les deux groupes de traitement ont présenté une amélioration statistiquement importante (valeur  $p \leq 0,050$ ) comparativement au placebo.

Lors de l'évaluation initiale une semaine après l'administration de la dose, une réduction des symptômes était apparente, avec une amélioration importante sur la valeur de départ comparativement au placebo dans l'échelle des symptômes de l'AUA, chez les deux groupes recevant le traitement au chlorhydrate de tamsulosine lors de l'étude 1 (figure 1). Les améliorations se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude.

FIGURE 1 : Changement moyen ( $\pm$ S.E.) relativement à la valeur de départ pour l'échelle des symptômes de l'AUA (0-35)  
Étude 1



\* indique une différence importante comparativement au placebo (valeur  $p \leq 0,050$ ).

B = valeur de départ déterminée environ une semaine avant l'administration de la dose initiale du médicament à

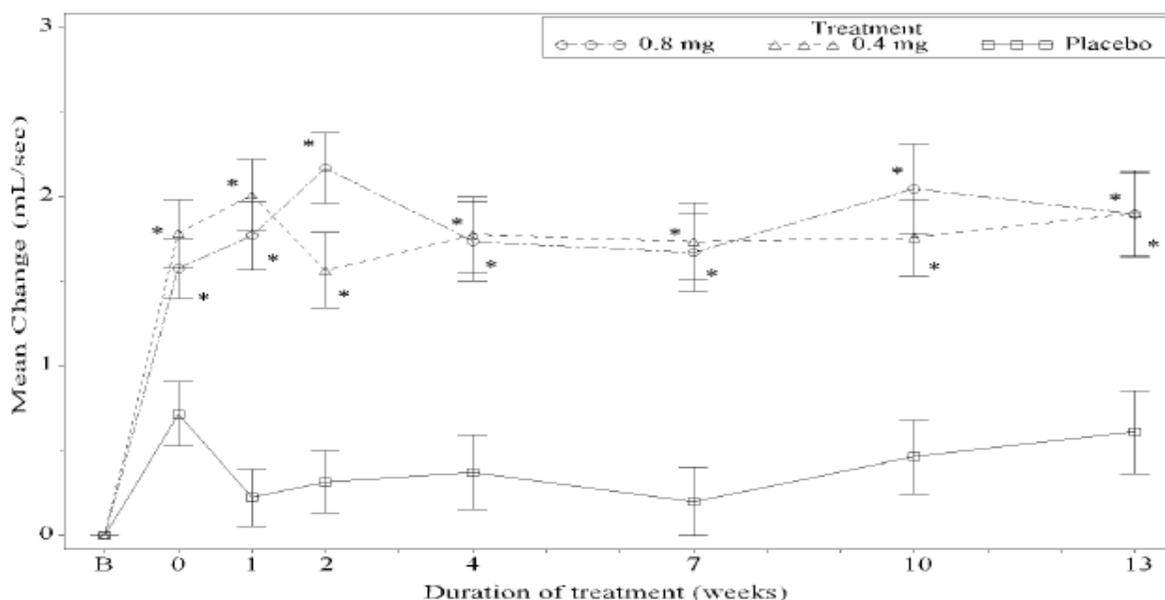
double insu lors de la semaine 0.

Remarque : les patients dans le groupe de traitement à 0,8 mg ont reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

Remarque : les cotes de l'échelle des symptômes de l'AUA se situent entre 0 et 35.

Les patients traités au chlorhydrate de tamsulosine ont présenté une augmentation statistiquement importante du débit urinaire maximal (valeur  $p \leq 0,050$ ) 4 à 8 heures après la dose initiale du traitement (figure 2). Cette amélioration chez les patients traités au chlorhydrate de tamsulosine était également évidente pendant toute la durée des essais cliniques, tant dans le groupe recevant 0,4 mg une fois par jour que dans le groupe recevant 0,8 mg une fois par jour

FIGURE 2 : Augmentation moyenne ( $\pm$ S.E.) du débit urinaire maximal (ml/sec) Étude 1



\* indique une différence importante comparativement au placebo (valeur  $p \leq 0,050$ ).

B = valeur de départ déterminée environ une semaine avant l'administration de la dose initiale du médicament à double insu lors de la semaine 0.

Remarque : les évaluations du débitmètre urinaire à la semaine 0 ont été relevées quatre à huit heures après que les patients ont reçu la première dose du médicament à double insu.

Remarque : les patients dans le groupe de traitement à 0,8 mg ont reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

Au cours de cette étude, les patients ont rempli un questionnaire validé d'évaluation de la qualité de vie, traitant des sujets suivants : « malaises physiques », « inquiétudes au sujet de la santé », « désagréments de l'état de santé » et « temps au cours duquel on ne peut faire autre chose ». Les deux groupes de traitement au chlorhydrate de tamsulosine ont présenté des améliorations statistiquement importantes (valeur  $p \leq 0,050$ ) de la valeur de départ jusqu'au point final, comparativement aux patients dans le groupe de traitement au placebo. Une analyse d'un sous-groupe sur l'effet du chlorhydrate de tamsulosine sur la tension artérielle de patients normotensifs et de patients à l'hypertension incontrôlée n'a révélé aucun effet réducteur de la tension artérielle important pour le 0,4 mg ou 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine comparativement à un placebo (Tableau 6). Une absence semblable d'effet réducteur de la tension artérielle a également été observée chez les patients atteints d'hypertension contrôlée (valeur de départ de la tension artérielle diastolique  $< 90$  mmHg)

**TABLEAU 6 - CHANGEMENT MOYEN DE LA TENSION ARTÉRIELLE (MMHG) DE LA VALEUR DE DÉPART À LA DERNIÈRE VISITE AU COURS DE L'ÉTUDE 1**

	Traitements	Normotensio			Hypertension (non		
		n	Moyenn Valeur de	Moyenne Change	n	Moyenn Valeur de	Change ment
<b>Tension artérielle systolique (mmHg)</b>	chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	170	127	-1,9	40	146	-10,2
	chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg une fois par jour	182	127	-2,7	37	145	-7,2
	Placebo	172	127	1,3	41	147	-8,4
<b>Tension artérielle diastolique (mmHg)</b>	chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	170	80	0,1	40	96	-8,5
	chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg une fois par jour	182	80	0,0	37	96	-7,2
	Placebo	172	80	1,2	41	98	-8,6

\* Patients atteints d'hypertension, dont la moyenne des deux derniers relevés de la tension artérielle diastolique en position assise pendant la période d'évaluation contrôlée par placebo à simple insu, quel que soit le traitement reçu, se situait à  $\geq 90$  mmHg

Un total de 1 547 patients à signes et à symptômes d'HPB qui participaient aux essais cliniques de courte durée aux États-Unis et en Europe ont continué la thérapie au chlorhydrate de tamsulosine lors d'essais de suivi contrôlés et non contrôlés portant sur l'efficacité et l'innocuité au long cours, ce qui plaide en faveur de l'utilisation de chlorhydrate de tamsulosine pendant plus d'une année pour le traitement de l'HPB.

Les résultats d'une prolongation de l'Étude 1 à double insu, contrôlée par placebo, de longue durée effectuée aux États-Unis a montré que chez les 269 patients traités au chlorhydrate de tamsulosine, les cotes de l'échelle des symptômes de l'AUA et le débit urinaire maximal ont continué de présenter des améliorations (valeur-p < 0,050) comparativement au point de départ pendant un an.

#### DYSFONCTIONNEMENT RÉNAL

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets à insuffisance rénale modérée (n=6) ou grave (n=6) et chez des sujets sains (n=6). Bien que l'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de tamsulosine résultant d'une altération de la liaison à la GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées plutôt constantes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie de chlorhydrate de tamsulosine chez les patients atteints de cette insuffisance rénale. Les patients souffrant de maladie rénale en phase terminale ( $Cl_{cr} < 10$  ml/min) n'ont pas fait l'objet d'une étude.

## DYSFONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets qui présentaient un dysfonctionnement hépatique (n=8) et chez des sujets sains (n=8). Bien que l'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de la tamsulosine résultant d'une liaison à la GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine n'a pas changé de façon importante, alors que la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée a été modifiée de façon modérée (32 %). En conséquence, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du chlorhydrate de tamsulosine chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique léger à modéré.

Trois études comparatives de biodisponibilité ont été menées après un repas, à jeun et en état d'équilibre faisant appel à des volontaires masculins adultes sains.

Un essai de bioéquivalence bidirectionnel croisé, aveugle, à dose unique a été mené auprès de 40 volontaires masculins adultes sains après un repas. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques figure au tableau 7 ci-dessous :

<b>Tableau 7 – Après un repas</b> <b>Tamsulosine 0.4 mg</b> <b>(1 × 0,4 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Ratio % des Moyennes géométriques*</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %*</b>
AUC <sub>T</sub> (ng x h/mL)	144,164 154,671 (38,9 %)	137,611 151,005 (44,6 %)	104,8	98,3 – 111,6
ASC <sub>I</sub> (ng x h/mL)	150,985 161,699 (38,7 %)	142,968 155,045 (44,3 %)	105,6	99,3 – 112,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9,231 9,966 (41,2 %)	8,060 8,883 (47,3 %)	114,5	105,0 – 124,9
T <sub>max</sub> <sup>s</sup> (h)	7,903 (29,2 %)	11,420 (44,8 %)		
T <sub>½</sub> <sup>s</sup> (h)	11,084 (24,4 %)	11,097 (25,6 %)		

\* Gélule à libération prolongée de 0,4 mg de tamsulosine (Ranbaxy Laboratories, Ltd., n° de lot 1380880)

† Les gélules de 0,4 mg de FLOMAX® SR (Boehringer Ingelheim, Canada, n° de lot K0400109) ont été achetées au Canada.

\* Calcul basé sur l'estimation par les moindres carrés

<sup>s</sup> Exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Un essai de bioéquivalence bidirectionnel croisé, aveugle, à dose unique a été mené auprès de 36 volontaires masculins adultes sains, dans des conditions de jeûne. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques figure au tableau 8 ci-dessous :

<b>Tableau 8 - À jeun</b> <b>Tamsulosine 0.4 mg</b> <b>(1 × 0,4 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Ratio % des Moyennes géométriques*</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %*</b>
AUC <sub>T</sub> (ng x h/mL)	146,023 159,742 (44,9 %)	146,612 162,074 (47,1 %)	99,6	94,4 – 105
ASC <sub>1</sub> (ng x h/mL)	152,695 167,407 (45,5 %)	152,894 169,264 (47,8 %)	99,9	94,7 – 105
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12,999 13,593 (30,9 %)	14,208 14,933 (34,3 %)	91,5	85,2 – 98,2
T <sub>max</sub> <sup>s</sup> (h)	5,476 (18,6 %)	5,176 (19,7 %)		
T <sub>½</sub> <sup>s</sup> (h)	11,123 (40,3 %)	11,138 (30,7 %)		

\* Gélule à libération prolongée de 0,4 mg de tamsulosine (Ranbaxy Laboratories, Ltd., n° de lot 1380880)

† Les gélules de 0,4 mg de FLOMAX® SR (Boehringer Ingelheim, Canada, n° de lot K0400109) ont été achetées au Canada.

\* Calcul basé sur l'estimation par les moindres carrés

<sup>s</sup> Exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude croisée de bioéquivalence à simple insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, sur deux périodes, à deux séquences, à doses multiples a été menée auprès de 32 volontaires adultes masculins sains, dans des conditions de jeûne. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques figure au tableau 9 ci-dessous :

<b>Tableau 9 – État d'équilibre</b> <b>Tamsulosine 0.4 mg</b> <b>(1 × 0,4 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Test #	Référence <sup>†</sup>	Ratio % des moyennes géométriques*	Intervalle de confiance à 90 %*
ASC <sub>0-∞</sub> (ng-h/mL)	311,0810  339,7504 (44,2)	303,0007  329,9317 (43,1)	102,66	94,74 – 111,24
(C <sub>max</sub> ) <sub>ss</sub> (ng/mL)	24,4986  25,9249 (34,4)	25,7480  27,3947 (38,7)	94,89	87,78 – 102,57
C <sub>min</sub> (ng/mL)	5,5225  6,6148 (65,4)	5,4298  6,4260 (61,3)	101,93	91,63 – 113,38
T <sub>max</sub> ** (h)	5,219 (16,5)	5,438 (16,5)		
% Fluctuation **	147,9284 (27,1)	162,2494 (24,8)		

# Gélule à libération prolongée de 0,4 mg de tamsulosine (Ranbaxy Laboratories, Ltd., n° de lot 1670155).

† Les gélules de 0,4 mg de FLOMAX® SR (Boehringer Ingelheim, Canada, n° de lot G0600001) ont été achetées au Canada.

\* Calcul basé sur l'estimation par les moindres carrés

\*\* Moyenne arithmétique \*(% CV) seulement.

## TOXICOLOGIE

### Carcinogénèse, mutagenèse et effet sur la fertilité

Chez le rat, l'administration de doses atteignant 43 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles) n'a pas entraîné l'augmentation de l'incidence des tumeurs, exception faite d'une augmentation modérée de la fréquence des fibroadénomes des glandes mammaires chez les rates qui recevaient  $\geq 5,4$  mg/kg ( $P < 0,015$ ). Les doses les plus élevées de tamsulosine évaluées lors de l'étude sur le potentiel cancérigène de la tamsulosine chez le rat ont entraîné une exposition générale (ASC) au médicament qui était trois fois plus élevée que chez l'humain à la dose thérapeutique normale de 0,8 mg/jour.

Chez la souris, on a administré des doses atteignant 127 mg/kg/jour (mâles) et 158 mg/kg/jour (femelles). On n'a relevé aucun signe important de tumeur chez les souris mâles. Chez les souris femelles qui ont reçu les deux doses les plus fortes, c'est-à-dire 45 et 158 mg/kg/jour, pendant deux ans, on a observé une augmentation statistiquement importante de l'incidence

d'adrénofibromes ( $P < 0,0001$ ) et d'adénocarcinomes ( $P < 0,0075$ ) des glandes mammaires. Les doses les plus fortes de tamsulosine évaluées lors de l'étude sur le potentiel cancérigène chez la souris ont entraîné une exposition générale (ASC) huit fois plus élevée que chez l'humain à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

On considère que l'incidence accrue de tumeurs mammaires chez la rate et la souris femelle est secondaire à l'hyperprolactinémie causée par la tamsulosine. On ignore si la tamsulosine augmente la prolactine chez l'humain. On ignore également si l'augmentation de l'incidence des tumeurs endocrines résultant de l'effet sur la prolactine chez les rongeurs présente un intérêt pour l'humain.

La tamsulosine n'a été associée à aucun signe de potentiel mutagène *in vitro* lors des tests de mutation inverse d'Ames, de la mise en évidence d'une mutation au locus de l'enzyme thymidine kinase sur des cellules de lymphome chez la souris et du test des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois ou les lymphocytes humains. Concernant les épreuves *in vivo*, l'échange des chromatides sœurs et le test du micronoyau chez la souris n'ont révélé aucun effet mutagène.

Des études ont révélé une diminution importante de la fertilité chez les rats mâles qui recevaient une dose unique ou des doses multiples de 300 mg/kg/jour de tamsulosine (l'ASC est environ 50 fois plus importante chez le rat que chez l'humain à la dose thérapeutique maximale). On estime que le mécanisme à l'origine de la baisse de fertilité chez le rat mâle pourrait être la formation d'un bouchon vaginal causée par le composé, probablement en raison d'une modification de la teneur du sperme ou d'une diminution de l'éjaculation. Les effets sur la fertilité étaient réversibles, une amélioration ayant été notée après trois jours chez les rats qui avaient reçu une dose unique et après quatre semaines chez les rats qui avaient reçu des doses multiples. Les effets sur la fertilité des mâles ont complètement disparu dans un délai de deux semaines après l'interruption de l'administration de doses multiples. Des doses multiples de 10 et de 100 mg/kg/jour de tamsulosine (1/5 et 16 fois l'exposition prévue [ASC] chez l'humain) n'ont pas altéré la fertilité des mâles de façon importante. Les effets de la tamsulosine sur la numérotation et la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

Des études chez la rate ont mis en évidence une diminution importante de la fertilité après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 300 mg/kg/jour de l'isomère-R ou d'un mélange racémique de tamsulosine, respectivement. Chez la rate, la baisse de fertilité après l'administration de doses uniques a été considérée comme une altération de la fécondation. L'administration de doses multiples de 10 ou de 100 mg/kg/jour du mélange racémique n'a pas altéré la fertilité de façon importante chez la rate.

## RÉFÉRENCES

1. McGrath, J.C., Lepor H., Wyllit M.G. Report of a unique meeting between the alpha-blocker subcommittee and pharmaceutical industry. *Urol* 48(5), 1996.
2. Price D.T., Lomasney J.W., Allen L.F., Caron M.G., Lefkowitz. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct  $\alpha_1$  adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1993; 150:546-551.
3. Hatano A., Takahashi H., Tamaki M., Komeyama T., Koizumi T., Takeda M. Pharmacological evidence of distinct  $\alpha_1$  - adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113:723-728.
4. Moriyama N., Hamada K., Takanashi M., Kurimoto S., Kimura K., Inagaki O. Evaluation of  $\alpha_1$  - adrenoceptor subtypes in human hypertrophied prostate using [<sup>3</sup>H]YM617, an  $\alpha_1$ -selective antagonist. *Acta Histochem Cytochem* 1994; 27 (3):219-225.
5. Faure C., Pimoule C., Vallancien G., Langer S.Z., Graham D. Identification of  $\alpha_1$  - adrenoceptor subtypes present in the human prostate. *Life Sci* 1994;54(21):1595-1605.
6. Michel M.C., Insel P.A. Comparison of cloned and pharmacologically defined rat tissue  $\alpha_1$  - adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994;350(2):136-142.
7. Yamada S., Suzuki M., Tanaka C., Mori R., Kimura R., Inagaki O. comparative study on  $\alpha_1$  - adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clinical and Experimental Pharmacol and Physiol* 1994;21:405-411.
8. Monographie de produit pour les gélules à libération prolongée Flomax® (chlorhydrate de tamsulosine) 0,4 mg, Date de révision : 20 décembre 2005.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **RAN-TAMSULOSIN**

gélules de chlorhydrate de tamsulosine à libération lente

Ce dépliant est la 3<sup>e</sup> partie d'une « monographie » en trois parties publiée lorsque le RAN-TAMSULOSIN a été approuvé pour la vente au Canada, et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas les renseignements exhaustifs au sujet du RAN-TAMSULOSIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### Les raisons de recourir à ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit RAN-TAMSULOSIN parce que vous avez une atteinte nommée hyperstasie prostatique bénigne ou HPB. Cela survient uniquement chez les hommes.

L'HPB est une hypertrophie de la glande de la prostate. Passé 50 ans, la plupart des hommes développent une hypertrophie de la prostate. La prostate se situe en dessous de la vessie. Lorsque la prostate grossit, elle restreint progressivement la circulation de l'urine. Cela peut conduire à des symptômes comme :

- un faible écoulement de l'urine;
- une sensation de ne pas avoir vidé la vessie complètement après avoir uriné;
- le fait de devoir pousser ou de faire des efforts pour commencer d'uriner;
- le fait de devoir arrêter et recommencer plusieurs fois au cours de la miction;
- le fait d'uriner à nouveau moins de deux heures après avoir fini d'uriner;
- le fait de trouver difficile de se retenir;
- de fréquentes interruptions de sommeil causées par le besoin d'uriner.

##### Les effets de ce médicament :

Le RAN-TAMSULOSIN agit en relaxant les muscles de la prostate et du col vésical à l'emplacement de l'obstruction, ce qui génère une amélioration de la circulation de l'urine et réduit les symptômes d'HPB.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre de RAN-TAMSULOSIN si vous avez souffert d'une allergie à la tamsulosine ou à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont).

##### L'ingrédient médicinal est :

chlorhydrate de tamsulosine

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Eudragit L30 D55\*, Eudragit L 100-55\*, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydroxyde de sodium, talc, dioxyde de

titane, triacétylglycérol, gélatine, jaune soleil, ponceau 4R, bleu brillant, jaune de quinoléine, oxyde de fer jaune, carmoisine, charbon actif, laque en écailles. (\*contient de l'acide méthacrylique et un copolymère d'acrylate d'éthyle, et peut contenir des agents de surface convenables tels que le polysorbate 80 et le dodécyl sulphate de sodium)

##### Les formes posologiques sont :

Le RAN-TAMSULOSIN est proposé en gélules à libération lente contenant 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Le RAN-TAMSULOSIN est destiné à l'usage des hommes uniquement.

AVANT de prendre le RAN-TAMSULOSIN :

- Vous devez savoir que les gélules de chlorhydrate de tamsulosine et les médicaments semblables ont causé l'érection prolongée et douloureuse du pénis, soulagée ni par les rapports sexuels ni par la masturbation. Cette atteinte, lorsqu'elle n'est pas traitée, peut entraîner l'incapacité permanente à obtenir une érection. Si vous suspectez de tels symptômes, appelez votre médecin ou rendez-vous dans une salle d'urgence dès que possible.
- Si vous souffrez d'une allergie à ce médicament, à ses ingrédients ou aux composants du contenant, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous souffrez ou avez souffert d'un cancer de la prostate, d'une maladie du foie ou des reins.

Si vous devez subir une opération chirurgicale des yeux à cause de l'obscurcissement du cristallin (cataracte), veuillez informer votre oculiste de la prise de RAN-TAMSULOSIN. Le spécialiste peut ensuite prendre les précautions appropriées en ce qui concerne les médicaments et les techniques opératoires à utiliser. Demandez à votre médecin si vous devez interrompre temporairement la prise de ce médicament lorsque vous devez subir une opération chirurgicale des yeux due à un cristallin obscurci.

Pendant la prise de RAN-TAMSULOSIN, il est possible que vous souffriez de vertiges ou que vous vous évanouissiez. Vous devez être prudent pendant la conduite automobile, l'usage de machinerie ou l'exécution de tâches dangereuses. Si vous ressentez un effet secondaire, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE)

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les médicaments qui peuvent interagir avec RAN-

TAMSULOSIN comprennent la warfarine, la cimétidine, et d'autres alfabloquants tels que l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine et la terazosine.

**LE BON USAGE DE CE MÉDICAMENT**

Dose normale :

Suivez les conseils de votre médecin concernant la prise de RAN-TAMSULOSIN. Vous devez prendre le médicament environ 30 minutes après le même repas chaque jour.

N'écrasez pas les gélules de la formulation à libération lente de RAN-TAMSULOSIN, ne les mâchez pas et ne les ouvrez pas. Ces gélules sont spécialement conçues pour contrôler la diffusion du chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation sanguine.

Vous devez rendre visite à votre médecin régulièrement. Pendant la prise de RAN-TAMSULOSIN, vous devez passer des examens médicaux à intervalles réguliers. Suivez les conseils de votre médecin quant à la fréquence de ces examens.

Si vous interrompez votre traitement pendant plusieurs jours, reprenez-le à raison d'une gélule par jour, après avoir consulté votre médecin.

Surdose :

Il est important de suivre les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Si vous, ou quiconque, avez absorbé plus que la dose recommandée, communiquez avec votre médecin ou avec le service des urgences de l'hôpital le plus proche sans attendre.

Dose omise :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que possible. Cela contribuera à maintenir une quantité de médicament constante dans le sang. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée, et revenez à l'horaire normal de prise des doses. Ne doublez pas les doses.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires dus au RAN-TAMSULOSIN peuvent comprendre des vertiges, l'insomnie, l'écoulement nasal, ou des problèmes d'éjaculation. Dans certains cas, les effets secondaires peuvent diminuer ou disparaître pendant la prise continue de RAN-TAMSULOSIN.

Certains hommes souffrent de vertiges ou s'évanouissent à cause d'une diminution de la pression artérielle après la prise de RAN-TAMSULOSIN. Bien que ces symptômes soient improbables, vous devez éviter de conduire ou de vous acquitter de tâches dangereuses pendant les 12 heures suivant la dose initiale ou après que votre médecin vous a recommandé une augmentation de la dose.

Si vous devez subir une opération chirurgicale des yeux à cause

de l'obscurcissement du cristallin (cataracte), et que vous prenez ou avez pris du RAN-TAMSULOSIN, vous devez en informer votre chirurgien. Le RAN-TAMSULOSIN peut causer une mauvaise dilatation de la pupille, et l'iris (la partie circulaire colorée de l'œil) peut devenir lâche pendant l'opération. Si vous avertissez votre chirurgien d'avance, il sera capable d'utiliser une technique légèrement différente pour rendre l'opération plus facile.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Interrompez la prise du médicament et prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien
		Unique ment en cas grave	Dans tous les cas	
Courant	Étourdissements Insomnie Nez qui coule Problèmes d'éjaculation	√ √		√
Peu courant	Érection prolongée et douloureuse du pénis.			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets inattendus durant la prise de RAN-TAMSULOSIN.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Entreposez à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Conservez le médicament hors de la portée des enfants.

## **SIGNALER LES EFFETS SECONDAIRES**

### **SOUPÇONNÉS**

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements au sujet des effets graves inattendus des médicaments. Si vous pensez que vous avez souffert d'une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez le signaler à Santé Canada par :

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Télécopieur sans frais 1-866-678-6789

Courriel : [cadrmc@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmc@hc-sc.gc.ca)

Courrier postal :

Centre national des effets indésirables

Innocuité et efficacité des produits médicaux sur le marché

Service de l'information

Direction des produits médicaux sur le marché

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

***REMARQUE : avant de communiquer avec Santé Canada, vous devez prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien.***

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [www.ranbaxy.ca](http://www.ranbaxy.ca) ou en communiquant avec le promoteur, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc., au 1-866-840-1340.

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> avril 2008