

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TAMSULOSIN

(chlorhydrate de tamsulosine)

Capsules à libération prolongée de 0,4 mg

ANTAGONISTE SÉLECTIF DES
RÉCEPTEURS ALPHA_{1A}-ADRENERGIQUES DE LA PROSTATE

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 12 mai 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 147021

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

PrTEVA-TAMSULOSIN

(chlorhydrate de tamsulosine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules à libération prolongée de 0,4 mg	Aucun <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section Présentation des formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) est indiqué pour le traitement des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Personnes âgées (> 65 ans) : Administré en doses thérapeutiques (0,4 mg ou 0,8 mg une fois par jour), le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste sûr et efficace des récepteurs alpha-adrénergiques chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants : TEVA-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) est contre-indiqué chez les personnes allergiques à la tamsulosine ou à tout autre constituant de la préparation de TEVA-TAMSULOSIN à libération prolongée. Pour une liste complète, consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement plus loin dans cette monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On a signalé davantage de signes et symptômes orthostatiques (c.-à-d. hypotension orthostatique, étourdissements et vertiges) chez les patients traités par le chlorhydrate de tamsulosine que chez ceux ayant reçu un placebo. Comme avec les autres bloqueurs alpha-adrénergiques, l'utilisation de cet agent est associée à un risque de syncope (voir EFFETS

INDÉSIRABLES).

Les patients qui commencent un traitement par TEVA-TAMSULOSIN doivent donc être avertis d'éviter les situations où la survenue d'une syncope pourrait entraîner une blessure (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme les autres antagonistes α_1 , la tamsulosine a été associée à de très rares cas de priapisme (c.-à-d. une érection douloureuse et prolongée sans rapport avec l'activité sexuelle). Étant donné qu'en l'absence de traitement approprié cet état peut entraîner une impuissance permanente, les patients doivent être mis au courant de la gravité de cette situation (voir Renseignements destinés aux patients ; PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Généralités

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

Carcinome de la prostate

Plusieurs des symptômes du carcinome de la prostate et de l'HBP sont identiques et ces deux maladies étant souvent présentes en même temps, la possibilité d'un carcinome de la prostate doit être exclue avant que le traitement par TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) ne puisse être instauré.

Hypotension orthostatique

Bien que la syncope soit le plus grave des symptômes orthostatiques que puisse provoquer le chlorhydrate de tamsulosine, d'autres symptômes peuvent également survenir (étourdissements et hypotension orthostatique). Dans les deux études américaines à double insu avec témoins placebos (Études n° 1 et n° 2), des mesures orthostatiques ont été effectuées à chaque visite. Des symptômes d'hypotension orthostatique ont été signalés chez trois patients (0,6 %) recevant du chlorhydrate de tamsulosine.

Parmi les 2102 patients ayant pris part aux études cliniques avec témoins placebos menées aux É.-U., en Europe et au Japon, 0,3 % des sujets ayant reçu de la tamsulosine ont signalé des symptômes d'hypotension orthostatique, 10,2 % ont signalé des étourdissements et 0,7 % ont eu des vertiges ; chez les patients ayant reçu un placebo, ces valeurs étaient respectivement de 0,1 %, 7,2 % et 0,4 %.

Les patients qui occupent un emploi dans lequel l'hypertension orthostatique pourrait s'avérer dangereuse doivent faire l'objet d'une attention particulière.

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en décubitus dorsal. Si cela ne suffit pas, il faut envisager une expansion volumique à l'aide de liquides intraveineux ou l'administration d'un traitement vasopresseur. Une hypotension passagère ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement par TEVA-TAMSULOSIN.

Fonction hépatique

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique grave doit être abordé avec prudence, car aucune étude n'a été menée auprès de cette population de patients.

Fonction rénale

Le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 10$ mL/min) doit être abordé avec prudence, car aucune étude n'a été menée auprès de cette population de patients.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS)

Au cours de chirurgies de la cataracte, des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire — une variante du syndrome de pupille étroite — consécutifs à l'emploi de bloqueurs α_1 -adrénergiques (chlorhydrate de tamsulosine compris) ont été signalés durant la période de pharmacovigilance. À ce jour, la plupart des cas se sont produits chez des patients qui avaient pris du chlorhydrate de tamsulosine, mais dans d'autres, le traitement avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart des cas, le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu peu de temps avant l'opération (2 à 14 jours), mais dans d'autres, peu nombreux, le syndrome a été signalé bien après que le traitement ait pris fin. Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réponse aux courants de l'irrigation, un myosis progressif peropératoire malgré une dilatation préalable par un mydriatique standard et par un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le chirurgien ophtalmologiste doit donc être prêt à modifier sa technique chirurgicale au besoin, par exemple en faisant usage de rétracteurs d'iris à crochet, d'anneaux de dilatation de l'iris ou de substances visco-élastiques. Les bienfaits de l'interruption de l'administration du chlorhydrate de tamsulosine ou d'autres α_1 -bloquants avant la chirurgie de la cataracte n'ont pas été établis.

Populations particulières

Grossesse : L'administration de doses respectives de 300 mg/kg et de 50 mg/kg de tamsulosine (soit 30 000 et 5000 fois plus que la dose prévue chez l'homme) à des rates et des lapines gravides dans les études animales n'a pas eu d'effet nuisible sur le fœtus. TEVA-TAMSULOSIN n'est cependant ni indiqué, ni recommandé chez les femmes.

Allaitement : TEVA-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les femmes.

Enfants : TEVA-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Des études croisées sur l'exposition globale (ASC) au chlorhydrate de tamsulosine et sur la demi-vie de cet agent indiquent que l'élimination du composé peut prendre un peu plus de temps chez les personnes âgées que chez les jeunes volontaires sains de sexe masculin. Néanmoins, le chlorhydrate de tamsulosine demeure un antagoniste α_1 -adrénergique sûr et efficace chez les personnes âgées de plus de 65 ans lorsqu'on l'administre aux doses thérapeutiques (0,4 et 0,8 mg, une fois par jour).

Influence du sexe : TEVA-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les femmes. En outre, son innocuité, son efficacité et sa pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces sujets.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le chlorhydrate de tamsulosine a pu être administré jusqu'à 12 mois durant sans produire d'effet significatif sur l'antigène prostatique spécifique (APS).

Renseignements pour le patient (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR)

Les patients doivent être avertis qu'en raison du risque d'étourdissements causés par TEVA-TAMSULOSIN, ils doivent faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule, de l'utilisation de machines ou de l'exécution de tâches dangereuses. Ils doivent également être informés de ne pas mâcher, ni ouvrir ou croquer les capsules TEVA-TAMSULOSIN à libération prolongée, car elles sont spécialement conçues pour libérer le chlorhydrate de tamsulosine graduellement dans la circulation sanguine.

Les patients doivent être avertis de la possibilité de priapisme consécutif à l'emploi de TEVA-TAMSULOSIN ou de médicaments semblables. Ils doivent aussi savoir que si cet effet indésirable est extrêmement rare, il peut toutefois entraîner une dysfonction érectile (impuissance) permanente en l'absence de soins médicaux immédiats.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Aperçu des effets indésirables

Afin d'évaluer l'innocuité du produit, on a évalué l'incidence d'effets indésirables survenus pendant le traitement lors de six études cliniques américaines et européennes de courte durée, menées auprès de 1783 patients recevant des doses quotidiennes de 0,1 ou 0,8 mg de tamsulosine et de 798 patients recevant un placebo. Les données de ces études indiquent que la tamsulosine est généralement bien tolérée aux doses quotidiennes de 0,1 mg à 0,8 mg.

Les effets indésirables étaient généralement bénins, transitoires et spontanément résolutifs. Le tableau I résume les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients ayant reçu soit la tamsulosine, soit le placebo au cours des six études précitées.

Aucun effet indésirable nouveau n'a été constaté par suite d'un traitement prolongé par la tamsulosine. La fréquence des effets indésirables survenus plus souvent chez les patients sous tamsulosine que chez les patients sous placebo dans les études à court terme était à peu près la même dans les études à long terme.

TABLEAU I — EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS EN COURS DE TRAITEMENT CHEZ \geq 1 % DES PATIENTS AYANT REÇU DE LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO DURANT LES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO MENÉES À COURT TERME AUX É.-U. ET EN EUROPE¹.

¹Effets observés chez les patients ayant reçu 0,1 mg ou 0,8 mg de tamsulosine une fois par jour)

SYSTÈME OU APPAREIL / EFFET INDÉSIRABLE	TAMSULOSINE (n = 1738)	PLACEBO (n = 798)
ORGANISME ENTIER		
Céphalées	14,7 %	15,5 %
Infection	7,9 %	6,8 %
Douleur	7,6 %	7,3 %
Asthénie	6,1 %	5,0 %
Dorsalgie	6,2 %	4,5 %
Douleurs abdominales	3,4 %	4,3 %
Thoracalgie	3,3 %	3,1 %
Blessures accidentelles	2,1 %	3,0 %
Syndrome grippal	2,1 %	2,9 %
Cervicalgie	1,0 %	1,1 %
Fièvre	1,0 %	1,0 %
Frissons	0,7 %	1,0 %
Malaises	0,4 %	1,1 %
APPAREIL CARDIOVASCULAIRE		
Hypertension	0,9 %	1,1 %
APPAREIL DIGESTIF		
Diarrhée	4,4 %	4,4 %
Dyspepsie	3,8 %	5,4 %
Nausées	2,6 %	2,9 %
Constipation	1,3 %	1,4 %
Troubles dentaires	1,1 %	0,9 %
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Œdème périphérique	0,8 %	1,0 %
APPAREIL LOCOMOTEUR		
Arthralgie	3,0 %	3,3 %
Myalgie	1,7 %	2,1 %
Arthrite	1,1 %	1,0 %
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	11,8 %	8,9 %
Somnolence	2,5 %	1,5 %
Insomnie	1,7 %	0,6 %
Hypertonie	1,1 %	1,5 %
Diminution de la libido	1,2 %	0,9 %
Paresthésie	0,4 %	1,1 %
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Rhinite	11,6 %	6,9 %
Pharyngite	4,3 %	3,9 %
Augmentation de la toux	3,1 %	2,4 %
Sinusite	2,1 %	1,3 %
Dyspnée	1,1 %	1,1 %
Troubles pulmonaires	1,1 %	0,9 %
PEAU ET ANNEXES		
Éruptions cutanées	1,8 %	1,8 %
Prurit	1,0 %	1,0 %
Sudation	1,1 %	0,8 %
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE		
Éjaculation anormale	8,7 %	0,5 %
Infection des voies urinaires	1,5 %	0,4 %
Dysurie	1,2 %	1,3 %
Impuissance	1,2 %	1,5 %

Parmi les effets indésirables survenus chez $<$ 1 % des sujets, mentionnons l'amblyopie, qui s'est manifestée chez 0,6 % et 0,2 % des patients ayant reçu la tamsulosine ou le placebo respectivement.

Le chlorhydrate de tamsulosine n'a été associé à aucune modification cliniquement significative des résultats d'analyses d'urine ou des épreuves biochimiques et hématologiques courantes.

Le tableau II présente les effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement chez $\geq 0,5$ % des patients ayant reçu de la tamsulosine (n = 1783) ou un placebo (n = 798) dans les études contrôlées de courte durée menées aux É.-U. et en Europe. Les effets indésirables les plus fréquents parmi ceux qui ont incité les patients à quitter l'étude étaient les étourdissements, l'asthénie, diverses anomalies de l'éjaculation et la thoracalgie.

TABLEAU II — DESCRIPTION DES ABANDONS SURVENUS CHEZ $\geq 0,5$ % DES PATIENTS AYANT REÇU DE LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO LORS DES ÉTUDES CONTRÔLÉES À COURT TERME MENÉES AUX É.-U. ET EN EUROPE¹.

SYSTÈME OU APPAREIL/ EFFET INDÉSIRABLE	TAMSULOSINE (n = 1783)	PLACEBO (n = 798)
ORGANISME ENTIER		
Asthénie	0,7 %	0,6 %
Céphalées	0,4 %	0,6 %
Thoracalgie	0,5 %	0,3 %
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	1,4 %	0,9 %
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE		
Anomalies de l'éjaculation ²	0,6 %	0 %

1 Comprend les effets observés chez les patients ayant reçu 0,1 mg/jour et chez les patients ayant reçu 0,8 mg/jour de tamsulosine.

2 Comprend l'absence d'éjaculation, les troubles de l'éjaculation, l'éjaculation rétrograde ou une diminution de l'éjaculation. Les anomalies de l'éjaculation étaient en relation avec la dose de tamsulosine dans les études américaines ; en ont connu 8,4 % des patients ayant reçu 0,4 mg/jour et 18,1 % des patients ayant reçu 0,8 mg/j. Le pourcentage d'abandons du traitement motivés par une anomalie de l'éjaculation était également en relation avec la dose et se chiffrait à 1,6 % dans le groupe ayant reçu 0,8 mg de tamsulosine et à 0 % dans le groupe ayant reçu 0,4 mg ou un placebo.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation du chlorhydrate de tamsulosine : étourdissements, anomalies de l'éjaculation et, moins fréquemment, céphalées, asthénie, hypotension orthostatique, palpitations et rhinite.

Certaines réactions gastro-intestinales peuvent parfois se produire, par exemple des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la constipation.

Éruptions cutanées, prurit et urticaire font partie des réactions d'hypersensibilité qui surviennent à l'occasion, mais les cas d'œdème de Quincke sont rares.

De rares cas de syncope ont été signalés, de même que de très rares cas de priapisme.

Au cours de chirurgies de la cataracte, une variante du syndrome de pupille étroite connue sous le nom de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire et associée à l'utilisation de bloqueurs α_1 -adrénergiques, dont le chlorhydrate de tamsulosine, a été signalée dans le cadre de la surveillance après commercialisation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine et les autres bloqueurs alpha-adrénergiques n'ont pas été déterminées, mais comme il pourrait y en avoir, l'administration concomitante de capsules TEVA-TAMSULOSIN et d'autres bloqueurs alpha-adrénergiques doit être faite avec prudence.

L'administration de 0,4 mg ou de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine en concomitance avec de la nifédipine, de l'aténolol, de l'énalapril, de la digoxine, du furosémide ou de la théophylline n'a donné lieu à aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

De même, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée par suite de l'incubation de tamsulosine avec des microsomes hépatiques humains et divers médicaments qui interagissent avec les enzymes hépatiques ou qui sont métabolisés par elles, comme l'amitriptyline, le diclofénac, le salbutamol (un agoniste bêta-adrénergique), le glyburide (glibenclamide), le finastéride (un inhibiteur de la 5 alpha-réductase employé pour le traitement de l'HBP) ou la warfarine.

Interactions médicament-médicament

Nifédipine, aténolol, énalapril : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en concomitance avec Procardia XL[®] (nifédipine), avec de l'aténolol ou encore de l'énalapril. En effet, dans le cadre de trois études menées auprès de sujets hypertendus (âgés de 47 à 79 ans) dont la tension était maîtrisée depuis au moins trois mois par l'emploi de doses stables de Procardia XL[®] (nifédipine), d'aténolol ou d'énalapril, l'administration initiale de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant sept jours, puis de 0,8 mg pendant sept autres journées (n = 8 par étude) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, par comparaison avec l'administration d'un placebo (n = 4 par étude).

Warfarine : Les interactions potentielles entre la tamsulosine et la warfarine n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques et les résultats d'études de petite envergure menées *in vitro* et *in vivo* ne sont pas concluants. Par conséquent, l'administration concomitante de TEVA-TAMSULOSIN et de warfarine doit être faite avec prudence.

Digoxine et théophylline : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque TEVA-TAMSULOSIN est administré en concomitance avec de la digoxine ou de la théophylline. En effet, dans le cadre de deux études menées auprès de volontaires sains (n = 10 sujets de 19 à 39 ans par étude) ayant reçu 0,4 mg/jour de chlorhydrate de tamsulosine pendant deux jours suivis de 0,8 mg/jour pendant cinq à huit autres journées, l'administration d'une dose unique de 0,5 mg de digoxine ou de 5 mg/kg de théophylline par voie intraveineuse ne s'est accompagnée d'aucune modification de la pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces deux agents.

Furosémide : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque TEVA-TAMSULOSIN est administré en concomitance avec du furosémide. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine à 0,8 mg/jour (à l'équilibre) et le furosémide à 20 mg (en dose intraveineuse unique) ont été évaluées auprès de 10 volontaires en bonne santé âgés de 21 à 40 ans. Le chlorhydrate de tamsulosine n'a eu aucun effet sur le profil pharmacodynamique (excrétion des électrolytes) du furosémide. Le furosémide a cependant produit une réduction de 11 % à 12 % de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine, mais comme cette variation ne devrait pas avoir de conséquences cliniques significatives, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du chlorhydrate de tamsulosine lors d'un traitement concomitant.

Cimétidine : Les effets de la cimétidine, administrée à la dose maximale recommandée (400 mg aux six heures pendant six jours), sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine administré en dose unique de 0,4 mg ont été explorés chez dix volontaires sains âgés de 21 à 38 ans. Lors de cette étude, l'administration de cimétidine a entraîné une augmentation modérée de l'ASC de la tamsulosine (44 %), en raison d'une diminution importante (26 %) de la clairance de la tamsulosine. On recommande donc d'administrer les capsules TEVA-TAMSULOSIN avec prudence chez les patients qui prennent de la cimétidine, en particulier si la dose dépasse 0,4 mg.

Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Tamsulosine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	ÉT	Aucune information disponible	L'administration de capsules TEVA-TAMSULOSIN en concomitance avec de la warfarine doit se faire avec prudence.
Furosémide	ÉT	Réduction de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine	Variations probablement sans conséquences cliniques majeures qui ne nécessitent aucun ajustement posologique de TEVA-TAMSULOSIN.
Cimétidine	ÉT	Augmentation de l'ASC de la tamsulosine (44 %) causée par une réduction importante (26 %) de la clairance.	Les capsules TEVA-TAMSULOSIN doivent être utilisées avec prudence dans le cadre d'un traitement concomitant avec de la cimétidine, en particulier si la dose est supérieure à 0,4 mg.

ÉT = Étude clinique

Interactions médicament-aliments

Il faut de quatre à cinq heures pour que les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de tamsulosine atteignent leur plus haut niveau (t_{max}) lorsque le sujet est à jeun, intervalle qui augmente de deux heures lorsque le médicament est administré avec les repas.

Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont les mêmes indépendamment de la nature du repas, déjeuner léger ou riche en lipides. On recommande de prendre TEVA-TAMSULOSIN environ une demi-heure avant le même repas chaque jour.

Interactions médicament-herbes médicinales

On ignore s'il existe des interactions entre le chlorhydrate de tamsulosine et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On ne connaît aucune interaction entre le chlorhydrate de tamsulosine et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose de TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) recommandée pour le traitement des signes et symptômes de l'HBP est de 0,4 mg une fois par jour.

Toutefois, la dose peut être portée à 0,8 mg une fois par jour selon la symptomatologie du patient et(ou) son débit urinaire.

Dose recommandée et ajustement posologique

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient ne doit pas prendre deux fois plus de médicament mais simplement poursuivre son traitement comme d'habitude, à compter de la dose suivante.

La reprise du traitement, après une interruption plus ou moins prolongée, doit commencer à raison de 0,4 mg de TEVA-TAMSULOSIN une fois par jour, peu importe si le patient prenait antérieurement 0,4 mg ou 0,8 mg.

Administration

Les capsules TEVA-TAMSULOSIN ne doivent pas être ouvertes, ni broyées ou mâchées, mais plutôt avalées entières environ une demi-heure avant le même repas chaque jour.

SURDOSAGE

Si un surdosage de TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) devait entraîner une hypotension, la mesure la plus importante à prendre serait de soutenir la fonction cardiovasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le cas échéant, on placera le patient en décubitus dorsal pour rétablir la tension artérielle et sa fréquence cardiaque à la normale, mais si cette mesure est insuffisante, l'administration d'une solution intraveineuse devrait être envisagée. Administrer un vasopresseur au besoin, surveiller la fonction rénale et, si nécessaire, utiliser d'autres mesures de soutien. Les données de laboratoire indiquent que le taux de liaison de la tamsulosine aux protéines plasmatiques est de 94 % à 99 %, aussi il est peu probable que la dialyse soit d'une quelconque utilité.

On peut limiter l'absorption en provoquant le vomissement ou, si une grande quantité a été ingérée, en pratiquant un lavage gastrique et en administrant du charbon activé et un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium.

Un patient a rapporté avoir ingéré 30 capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg et avoir eu des maux de tête qui se sont dissipés le jour même. D'après son témoignage, on a jugé qu'il s'agissait d'une céphalée grave et probablement causée par le médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La tamsulosine est un bloqueur des récepteurs α_1 -adrénergiques qui possède une activité sélective envers les récepteurs α_1 de la prostate humaine. Au moins trois sous-types de récepteurs α_1 -adrénergiques ont été identifiés dont la distribution varie d'un organe à l'autre ainsi que dans les divers tissus. Il s'agit du récepteur α_{1A} , qui représente environ 70 % des récepteurs α_1 -adrénergiques de la prostate, ainsi que des récepteurs α_{1B} et α_{1D} .

Pharmacodynamie

Les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) sont associés à une obstruction de l'urètre proximale, phénomène qui procède de deux composantes sous-jacentes, l'une statique, l'autre dynamique. La composante statique est associée à une augmentation de la taille de la prostate, causée en partie par une prolifération des cellules musculaires lisses dans le stroma prostatique. Cependant, il n'existe pas de corrélation très étroite entre la gravité des symptômes de l'HBP et le degré d'obstruction urétrale d'une part, et la taille de la prostate d'autre part. La composante dynamique est associée à une augmentation du tonus des muscles lisses de la prostate et du col de la vessie, ce qui entraîne une constriction de l'urètre proximale. Le tonus des muscles lisses procède de la stimulation, par le système nerveux sympathique, des récepteurs α_1 -adrénergiques, lesquels sont présents en grand nombre dans la prostate, la capsule prostatique, l'urètre prostatique et le col de la vessie. Par conséquent, le blocage de ces récepteurs entraîne une relaxation des muscles lisses de la prostate et du col de la vessie, ce qui améliore le débit urinaire et réduit les symptômes de l'HBP.

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) n'est pas destiné au traitement de l'hypertension.

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été évaluée à des doses de 0,1 mg à 1 mg auprès de volontaires adultes sains et de patients atteints d'HBP.

Pharmacocinétique

Absorption : La tamsulosine est absorbée presque totalement (> 90 %) après administration de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine à jeun sous forme de préparation à libération prolongée. Il faut de quatre à cinq heures pour que les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de tamsulosine atteignent leur plus haut niveau (t_{max}) lorsque le sujet est à jeun, intervalle qui augmente de deux heures lorsque le médicament est administré avec de la nourriture. Ces deux heures supplémentaires ont pour effet bénéfique d'adoucir le profil de concentrations plasmatiques de la tamsulosine, réduisant par le fait même les fluctuations entre les concentrations maximales et minimales lors d'un traitement à doses multiples. L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à jeun plutôt qu'en présence d'aliments entraîne une augmentation de 30 % de la biodisponibilité (ASC) et de 40 % à 70 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont les mêmes indépendamment de la nature du repas, déjeuner léger ou riche en lipides (voir le tableau III).

TABLEAU III — PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS MESURÉS APRÈS ADMINISTRATION DE 0,4 mg OU DE 0,8 mg *qd* DE CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE À DES SUJETS À JEUN OU AYANT PRIS UN PETIT DÉJEUNER LÉGER OU RICHE EN LIPIDES.

Paramètre pharmacocinétique	0,4 mg <i>qd</i> (volontaires sains de 18 à 32 ans)		0,8 mg <i>qd</i> (volontaires sains de 55 à 75 ans)		
	Petit déjeuner léger	Sujets à jeun	Petit déjeuner léger	Petit déjeuner riche en lipides	Sujets à jeun
ASC (ng•h/mL)	151	199	440	449	557
t _{max} (h) ¹	6,0	4,0	7,0	6,5	5,0
C _{max} (ng/mL)	10,1	17,1	29,8	29,1	41,6
C _{min} (ng/mL)	3,8	4,0	12,3	13,5	13,3
Rapport C _{max} /C _{min}	3,1	5,3	2,7	2,5	3,6

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique de tamsulosine en fonction de l'intervalle posologique ; t_{max} : temps médian écoulé avant que la concentration n'atteigne son plus haut niveau ; C_{max} : concentration plasmatique maximale de tamsulosine observée ; C_{min} : concentration minimale observée. Règle générale, les coefficients de variation (% CV) pour la C_{max} et l'ASC se situaient autour de 35 % à 53 %, collectivement.
¹median

Distribution : Le volume de distribution apparent moyen de la tamsulosine après administration par voie intraveineuse à 10 hommes adultes en bonne santé était de 16 litres à l'équilibre, ce qui donne à penser que le médicament se distribue dans le liquide extracellulaire. En outre, l'autoradiographie de l'ensemble de l'organisme indique que la tamsulosine se distribue dans la plupart des tissus chez la souris, le rat et le chien, ce qui comprend le rein, la prostate, le foie, la vésicule biliaire, le cœur, l'aorte et la graisse brune. Les quantités observées dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules sont minimales. La tamsulosine se lie très fortement aux protéines plasmatiques (94 % à 99 %) chez l'homme, principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG). Le taux de liaison est linéaire sur une large plage de concentrations (20 à 600 ng/mL). Des études bilatérales menées *in vitro* indiquent la liaison de la tamsulosine aux protéines plasmatiques humaines n'est pas perturbée 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. Réciproquement, la tamsulosine n'a pas d'incidence sur le taux de liaison de ces médicaments aux protéines.

Métabolisme : La tamsulosine subit un important métabolisme hépatique (isoenzyme CYP3A du cytochrome P₄₅₀), après quoi les métabolites résultants sont entièrement conjugués ou presque à l'acide glucuronique ou sulfurique. Après administration de tamsulosine radiomarquée à quatre volontaires en bonne santé, 97 % de la radioactivité a été récupérée après 168 heures, 76 % s'étant retrouvée dans les urines (principale voie d'excrétion) et 21 % dans les fèces. Moins de 10 % de la dose se retrouve telle quelle dans l'urine.

Les métabolites de la tamsulosine n'ont pour ainsi dire aucune activité antagoniste importante à l'endroit des récepteurs alpha-adrénergiques. De plus, d'après les études menées chez la souris, le rat, le chien et l'homme, il ressort que l'énantiomère R(-) de la tamsulosine ne subit pas d'inversion de configuration en isomère S(+) dans ces organismes biologiques.

Excrétion : La clairance de la tamsulosine n'est pas particulièrement élevée chez l'être humain,

se chiffrant à seulement 2,88 L/h dans le cas de la clairance systémique. La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, aussi la C_{max} et l'ASC augmentent-elles de manière proportionnelle aux doses dans l'intervalle thérapeutique. La clairance intrinsèque de la tamsulosine est indépendante de la liaison à l'AAG, mais comme elle diminue avec l'âge, l'exposition globale (ASC) est plus élevée (40 %) chez les patients âgés de 55 à 75 ans que chez les sujets plus jeunes (20 à 32 ans).

La demi-vie d'élimination observée dans le plasma après administration orale ou intraveineuse d'une préparation de tamsulosine à libération immédiate s'étend de cinq à sept heures. Toutefois, étant donné que la vitesse d'absorption est contrôlée avec les préparations de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée, la demi-vie apparente de la tamsulosine augmente quelque peu, s'établissant à environ 9 à 13 heures chez les volontaires sains et à environ 14 à 15 heures chez la population cible.

Populations et états particuliers

Enfants : TEVA-TAMSULOSIN n'est pas indiqué chez les enfants. La pharmacocinétique de la tamsulosine n'a pas été évaluée chez les enfants.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de la tamsulosine a été évaluée chez des volontaires adultes en bonne santé ainsi que chez des patients plus âgés atteints d'HBP (voir le tableau III ci-dessus). L'exposition à la tamsulosine (ASC) est plus élevée (40 %) chez les patients âgés de 55 à 75 ans que chez les sujets plus jeunes (20 à 32 ans).

Sexe : TEVA-TAMSULOSIN n'étant pas indiqué chez les femmes, la pharmacocinétique de ce produit n'a pas été évaluée dans cette population.

Race : L'influence de la race sur la pharmacocinétique de TEVA-TAMSULOSIN n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la tamsulosine observée chez des patients atteints de dysfonction hépatique ($n = 8$) a été comparée à celle observée chez des sujets sains ($n = 8$). Bien qu'une perturbation de la liaison de la tamsulosine à l'AAG ait entraîné une variation de la concentration plasmatique globale, la concentration de la fraction active (non liée) a peu changé, tout comme la clairance intrinsèque de la fraction libre (variation modeste de 32 %). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-TAMSULOSIN chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique modérée.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la tamsulosine observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($n = 6$) ou grave ($n = 6$) a été comparée à celle observée chez des sujets sains ($n = 6$). Bien qu'une perturbation de la liaison de la tamsulosine à l'AAG ait entraîné une variation de la concentration plasmatique globale, la concentration de la fraction active (non liée) est demeurée relativement constante, tout comme la clairance intrinsèque. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-TAMSULOSIN chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ne dépassant pas ce stade. Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ($Cl_{cr} < 10$ mL/min).

Polymorphisme génétique : Les effets du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de TEVA-TAMSULOSIN n'ont pas été évalués.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) à libération prolongée

Chaque capsule à coiffe verte et à corps orange portant les inscriptions « **N** » et « **0.4** » imprimées à l'encre noire de part et d'autre contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, monostéarate de glycéryle, polysorbate et talc.

Constitution des capsules : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

Contenu de l'encre pour l'impression des capsules : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol et solution concentrée d'ammoniaque.

Offert en flacons de PEHD contenant 100 ou 500 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

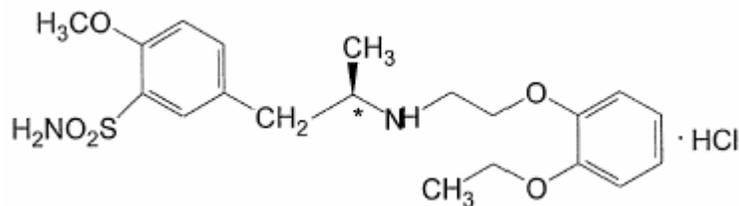
Substance médicamenteuse

Nom propre : Chlorhydrate de tamsulosine

Nom chimique : chlorhydrate de (-)-(R)-5-[2-[[2-*o*-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzenesulfonamide

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Point de fusion : 225 °C à 235 °C

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

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

Poudre cristalline blanche à blanc cassé à peine soluble dans le méthanol et l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-après résume les résultats d'une étude destinée à comparer la biodisponibilité de 1 capsule de TEVA-TAMSULOSIN à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à celle de 1 capsule de Flomax[®] à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada) chez 26 volontaires de sexe masculin en bonne santé non-fumeurs. Il s'agissait d'une étude croisée bilatérale à double insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique lors de deux traitements espacés d'une période de sevrage de 7 jours entre les doses administrées à jeun.

Tableau IV — RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE.

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng•h/mL)	153,412 167,610 (34)	167,334 179,381 (35)	91,68	85,28 – 98,56
ASC _I (ng•h/mL)	160,530 170,190 (35)	177,614 191,596 (37)	90,38	84,13 – 97,10
C _{max} (ng/mL)	14,689 15,174 (35)	14,895 15,889 (33)	98,62	91,31 – 106,51
t _{max} [§] (h)	4,65 (25)	4,77 (18)		
t _{1/2} [§] (h)	11,48 (16)	12,45 (24)		

* Capsules Teva-Tamsulosin dosées à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules Flomax[®] à libération prolongée dosées à 0,4 mg (Fabriquées par Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japon, distribuées par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Le tableau ci-après résume les résultats d'une étude destinée à comparer la biodisponibilité de 1 capsule de TEVA-TAMSULOSIN à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à celle de 1 capsule de Flomax[®] à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada) chez 26 volontaires de sexe masculin en bonne santé non-fumeurs. Il s'agissait d'une étude croisée bilatérale à double insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique lors de deux traitements espacés d'une période de sevrage de 7 jours entre les doses administrées non à jeun.

Tableau V — RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE.

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng•h/mL)	108,8228 119,6931 (48)	109,4439 120,9701 (47)	99,43	94,19 - 104,97
ASC _I (ng•h/mL)	116,7715 130,1879 (53)	118,8603 133,8176 (53)	98,24	93,11 - 103,66
C _{max} (ng/mL)	7,7849 8,3177 (40)	6,8220 7,2535 (35)	114,12	104,65 - 124,44
t _{max} [§] (h)	7,31 (38)	8,27 (48)		
t _{1/2} [§] (h)	12,12 (18)	12,13 (26)		

* Capsules Teva-Tamsulosin dosées à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules Flomax[®] à libération prolongée dosées à 0,4 mg (Fabriquées par Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japon, distribuées par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Le tableau ci-après résume les résultats d'une étude destinée à comparer la biodisponibilité de 1 capsule de TEVA-TAMSULOSIN à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à celle de 1 capsule de Flomax[®] à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada) chez 26 volontaires de sexe masculin en bonne santé non-fumeurs. Il s'agissait d'une étude bilatérale croisée à double insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration de doses multiples lors de deux traitements espacés d'une période de sevrage de 7 jours entre les doses administrées à jeun.

Tableau VI — RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE.

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng•h/mL)	162,6476 173,8744 (36)	169,3819 182,7116 (39)	96,02	90,24 – 102,18
ASC _I (ng•h/mL)	16,7608 17,5473 (31)	16,9715 17,9885 (36)	98,76	91,00 – 107,18
C _{max} (ng/mL)	2,1597 2,5527 (51)	2,3817 2,8689 (54)	90,68	82,52 – 99,64
t _{max} [§] (h)	4,69 (18)	5,04 (16)	-	-
DF [§] (%)	216,90 (24)	210,05 (29)	-	-

* Capsules Teva-Tamsulosin dosées à 0,4 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules Flomax[®] à libération prolongée dosées à 0,4 mg (Fabriquées par Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japon, distribuées par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ÉTUDES CLINIQUES

Quatre importantes études cliniques contrôlées par placebo et une autre contrôlée par un agent actif de comparaison ont été menées aux É.-U. et en Europe auprès de 2296 patients dont 1003 ayant reçu 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour et 491 ayant reçu 0,8 mg une fois par jour, les 802 restant servant de témoins. Ces études appuient l'administration de chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,4 mg ou de 0,8 mg une fois par jour.

Le chlorhydrate de tamsulosine a été évalué en long et en large dans deux études contrôlées par placebo menées à double insu pendant 13 semaines dans plusieurs centres américains (études n° 1 et n° 2) auprès de 1486 sujets présentant des signes et symptômes d'HBP. Les symptômes d'irritation (fréquence et urgence mictionnelles et nycturie) et d'obstruction (retard mictionnel, évacuation incomplète, mictions intermittentes et faiblesse du jet) ont été évalués à l'aide du questionnaire validé de l'AUA sur les symptômes prostatiques. Une diminution des scores cadre avec l'amélioration des symptômes.

Le débit urinaire de pointe a été mesuré à chaque visite ; une augmentation du débit urinaire de pointe par rapport à la valeur initiale cadre avec une diminution de l'obstruction des voies urinaires.

Dans l'étude n° 1, le débit urinaire de pointe a été mesuré au moment (estimé à 4 à 8 heures après l'administration) où la concentration plasmatique devait être maximale. Dans l'étude n° 2, le débit urinaire de pointe a été mesuré au moment où la concentration plasmatique devait être maximale (estimé à 4 à 8 heures après l'administration) pendant les deux premières semaines du traitement à double insu, puis au moment (estimé à 24 à 27 heures après l'administration) où elle devait être minimale par la suite. Dans les deux études, les patients ont été répartis aléatoirement dans trois groupes, un premier devant recevoir un placebo et les deux autres, 0,4 mg et 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour, respectivement. Les patients du groupe à 0,8 mg ont reçu une dose de 0,4 mg une fois par jour pendant une semaine avant de passer à 0,8 mg.

TABLEAU VII — VARIATION MOYENNE DU SCORE AUA TOTAL (0-35) ET DU DÉBIT URINAIRE DE POINTE (mL/s) EN FIN D'ÉTUDE PAR RAPPORT AUX VALEURS INITIALES.

	Score AUA total		Débit urinaire de pointe	
	Valeur initiale moyenne	Variation moyenne	Valeur initiale moyenne	Variation moyenne
Étude n° 1 †				
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 n° 2 ‡				
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 significative par rapport au placebo ($p \leq 0,050$; procédure de Bonferroni-Holm).

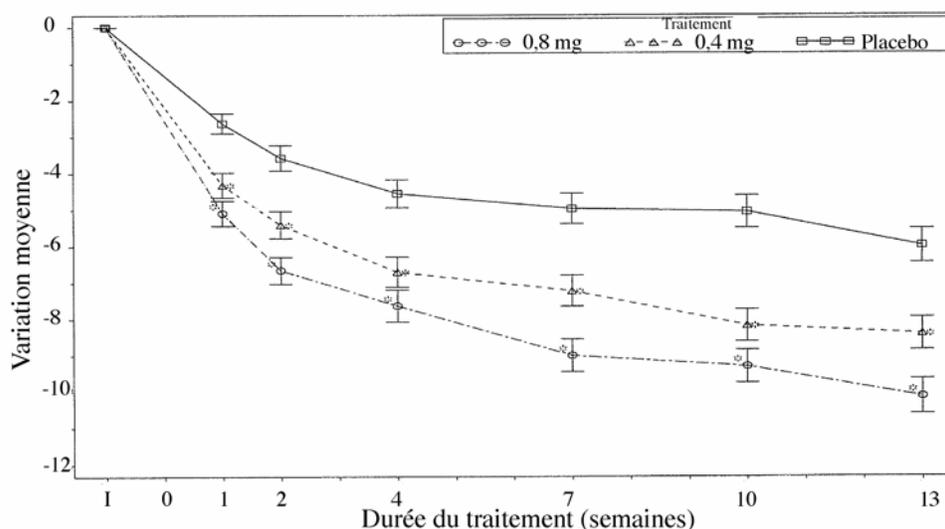
† Débit urinaire de pointe mesuré en fin d'étude 4 à 8 heures après l'administration du composé.

‡ Débit urinaire de pointe mesuré en fin d'étude 24 à 27 heures après l'administration du composé.

Dans les deux études, le score AUA total moyen était meilleur en fin d'étude qu'au début, dans les deux groupes de traitement (tableau VII). Par comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo, l'amélioration était statistiquement significative ($p \leq 0,050$) dans les deux groupes de traitement.

Une réduction des symptômes avait déjà eu lieu chez les patients de l'étude n° 1 lors de l'évaluation initiale, soit une semaine après l'administration du composé, ce dont témoignait une amélioration significative, par comparaison avec les valeurs initiales, du score AUA total moyen dans le groupe de traitement plutôt que dans le groupe sous placebo (figure 1). L'amélioration s'est ensuite maintenue tout au long de l'étude.

FIGURE 1. Variation moyenne (\pm ÉT) du score AUA total (0-35) par rapport aux valeurs initiales dans l'étude N° 1.



* Indique une différence significative par rapport au placebo ($p \leq 0,050$).

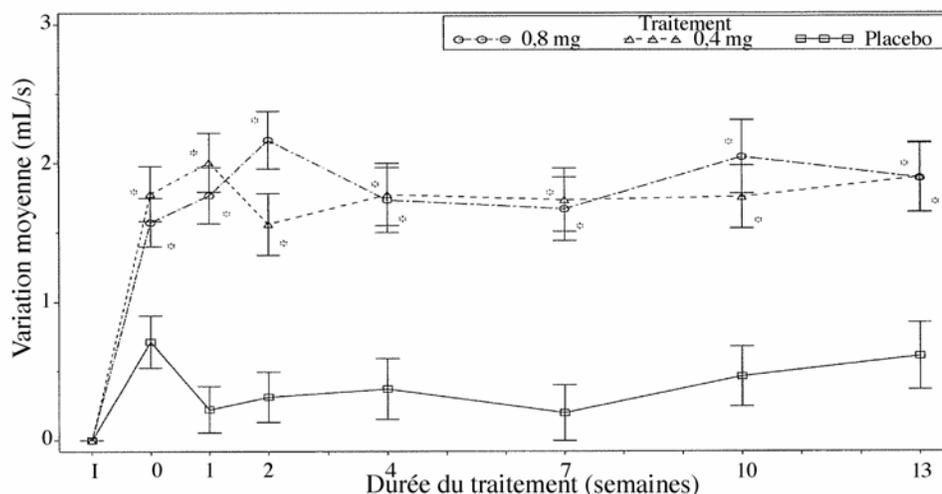
I = Valeur initiale mesurée environ une semaine avant la première dose, à la semaine 0 du traitement à double insu.

À noter : Les patients dans le groupe sous 0,8 mg ont d'abord reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

À noter : Score AUA totaux allant de 0 à 35.

Quatre à huit heures après l'administration de la dose initiale de chlorhydrate de tamsulosine, le débit urinaire de pointe des patients accusait une augmentation statistiquement significative ($p < 0,050$) (figure 2). Cette amélioration a également été observée pendant toute la durée des études cliniques chez les patients des deux groupes de traitement, soit 0,4 mg et 0,8 mg une fois par jour.

FIGURE 2. Augmentation moyenne (\pm ET) du débit urinaire de pointe (mL/s) dans l'étude N° 1.



* Indique une différence significative par rapport au placebo ($p \leq 0,050$).

I = Valeur initiale mesurée environ une semaine avant la première dose, à la semaine 0 du traitement à double insu.

À noter : Le débit urinaire, à la semaine 0, a été mesuré quatre à huit heures après que les patients eurent reçu la première dose du traitement à double insu.

À noter : Les patients dans le groupe sous 0,8 mg ont d'abord reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

Les patients de cette étude ont répondu à un questionnaire validé sur la qualité de la vie, lequel portait sur les points suivants : « inconfort physique », « inquiétude sur l'état de santé », « gêne provoquée par l'affection », « temps perdu en raison de l'affection ». Par comparaison avec les patients sous placebo, les patients des deux groupes de traitement ont connu une amélioration statistiquement significative ($p < 0,050$) de leurs symptômes entre le début et la fin de l'étude. Par contre, l'analyse des effets du chlorhydrate de tamsulosine sur la tension artérielle d'un sous-groupe de patients normotendus et de patients atteints d'hypertension non maîtrisée révèle que, par comparaison avec le placebo, l'administration de 0,4 mg ou de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine une fois par jour n'entraîne aucune baisse cliniquement significative de la tension artérielle (tableau VIII). Semblable absence d'effet hypotenseur a également été constatée chez des patients dont les chiffres tensionnels étaient maîtrisés (tension diastolique initiale < 90 mmHg).

TABLEAU VIII — VARIATION MOYENNE DE LA TENSION ARTÉRIELLE (mmHg) CHEZ LES PATIENTS DE L'ÉTUDE N° 1.

	Traitement	Normotendus			Hypertendus (non maîtrisés)*		
		n	Tension initiale moyenne	Variation moyenne (P _{dernière visite} - P _{initiale})	n	Tension initiale moyenne	Variation moyenne (P _{dernière visite} - P _{initiale})
Tension systolique (mmHg)	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
Tension diastolique (mmHg)	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

*Hypertendus dont la moyenne des deux dernières mesures de la tension diastolique en position assise était ≥ 90 mmHg durant la période d'évaluation à simple insu sous placebo, indépendamment du traitement reçu.

Parmi les patients des études à court terme menées aux É.-U. et en Europe, 1547 sujets atteints d'HBP symptomatique ont continué de prendre du chlorhydrate de tamsulosine dans le cadre d'études de suivi contrôlées ou non contrôlées portant sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de la tamsulosine. Les résultats de ces études étayaient l'utilisation prolongée (c.-à-d. pendant plus d'un an) du chlorhydrate de tamsulosine dans le traitement de l'HBP.

Une prolongation à long terme de l'étude américaine n° 1 menée à double insu avec témoins placebos auprès de 269 patients recevant du chlorhydrate de tamsulosine indique que le score AUA total et le débit urinaire de pointe ont continué à s'améliorer ($p \leq 0,050$), par rapport à la situation initiale, pendant un an.

TOXICOLOGIE

CARCINOGENÈSE, MUTAGENÈSE ET ALTÉRATION DE LA FÉCONDITÉ

Mis à part une augmentation modeste de l'incidence de fibroadénomes de la glande mammaire chez les femelles ayant reçu des doses $\geq 5,4$ mg/kg ($p < 0,015$), aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 43 mg/kg/jour dans le cas des mâles et 52 mg/kg/jour dans le cas des femelles. Les plus fortes doses utilisées dans les études sur le pouvoir carcinogène de la tamsulosine chez le rat ont entraîné chez ces animaux une exposition globale (ASC) 3 fois supérieure à celle que produit chez l'homme l'administration de la dose thérapeutique maximale, soit 0,8 mg/j.

Des souris mâles et des souris femelles ont reçu des doses de tamsulosine allant jusqu'à 127 mg/kg/jour et 158 mg/kg/jour, respectivement. Aucune tumeur significative n'a été observée chez les mâles, mais une augmentation statistiquement significative de l'incidence de fibroadénomes mammaires ($p < 0,0001$) et d'adénocarcinomes ($p < 0,0075$) a été notée chez les femelles traitées pendant deux ans aux deux doses élevées, soit 45 mg/kg/jour et 158 mg/kg/j. Les plus fortes doses utilisées dans les études sur le pouvoir carcinogène de la tamsulosine chez le rat ont entraîné chez ces animaux une exposition globale (ASC) 8 fois supérieure à celle que produit chez l'homme l'administration de la dose thérapeutique maximale, soit 0,8 mg/j.

L'augmentation de l'incidence de néoplasmes mammaires chez les rates et les souris femelles est considérée comme étant une manifestation secondaire à l'hyperprolactinémie induite par la tamsulosine. On ignore si le chlorhydrate de tamsulosine entraîne une augmentation des taux de prolactine chez l'être humain. On ne connaît pas non plus la pertinence de cette observation (c.-à-d. l'apparition de tumeurs endocriniennes secondaires à l'hyperprolactinémie chez les rongeurs) quant au risque que présente la tamsulosine chez l'homme.

Le pouvoir mutagène de la tamsulosine a été étudié *in vitro* au moyen du test de Ames, de l'analyse de la TK dans des cellules de lymphome chez la souris ainsi que du test d'anomalies chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois ou dans des lymphocytes humains. Les résultats de ces tests ont tous été négatifs, de même que ceux du test *in vivo* d'échange de chromatides sœurs et du micronoyau chez la souris.

Les études menées chez le rat ont permis de constater une importante réduction de la fécondité chez les mâles ayant reçu une dose unique ou des doses quotidiennes multiples de tamsulosine de 300 mg/kg/jour (entraînant une ASC environ 50 fois supérieure à celle produite par l'administration de doses thérapeutiques maximales chez l'homme). On croit que cette diminution de la fécondité chez le mâle procède d'un effet du composé sur le bouchon vaginal, effet qui pourrait être dû à une modification du contenu du sperme ou à une anomalie de l'éjaculation. Les effets observés sur la fécondité étaient réversibles, une amélioration se faisant déjà remarquer 3 jours après l'administration d'une dose unique et 4 semaines après l'administration de doses multiples. Chez les mâles, ces effets se sont complètement résorbés dans les neuf semaines qui ont suivi l'interruption du traitement à doses multiples. L'administration des doses multiples de 10 ou 100 mg/kg/jour de tamsulosine (équivalant à 0,2 et 16 fois l'ASC prévue chez l'homme) n'a pas modifié grandement la fécondité chez les rats mâles. Les effets de la tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes et la fonction spermatique n'ont pas été évalués.

Les études menées chez la rate ont permis de constater une importante réduction de la fécondité après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 300 mg/kg/jour de l'isomère (R) ou du racémate de la tamsulosine, respectivement. On croit que la réduction de la fécondité consécutive à l'administration d'une dose unique chez la femelle est associée à une perturbation de la fécondation. L'administration de doses multiples de 10 ou 100 mg/kg/jour de (R,S)-tamsulosine n'a pas modifié grandement la fécondité chez les femelles.

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 α_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 α_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 α_1 -adrenoceptor subtypes in human hypertrophied prostate using [³H]YM617, an α_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 α_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 α_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 α_1 -adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clinical and Experimental Pharmacol and Physiol* 1994;21:405-411.
8. Monographie de produit de Flomax[®] par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Burlington, Ontario, Canada. Date de révision : 20 décembre 2005.
9. A single-dose, comparative bioavailability study of TEVA-Tamsulosin Sustained-Release Capsules 0.4 mg and Flomax[®] Sustained-Release Capsules 0.4 mg under fasting conditions. Fasting Biostudy No. 2004-784. Données internes de Teva Canada Limitée.
10. A single-dose, comparative bioavailability study of TEVA-Tamsulosin Sustained-Release Capsules 0.4 mg and Flomax[®] Sustained-Release Capsules 0.4 mg under fed conditions. Fed Biostudy No. 2004-774. Données internes de Teva Canada Limitée.
11. A multiple-dose, comparative bioavailability study of TEVA-Tamsulosin Sustained-Release Capsules 0.4 mg and Flomax[®] Sustained-Release Capsules 0.4 mg under fasting conditions. Multiple-dose Biostudy No. 2004-775. Données internes de Teva Canada Limitée.

12. USP DI[®] Advice for the Patient[®]. Tamsulosin systemic. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Date de mise au point : 03/02/1998).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-TAMSULOSIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-TAMSULOSIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Veuillez lire ce dépliant avant de commencer à prendre TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine). Relisez-le également chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements. Sachez cependant que la lecture de ce feuillet ne remplace pas les échanges avec votre médecin au sujet de votre traitement par TEVA-TAMSULOSIN. Discutez-en avec lui avant d'entreprendre le traitement et lors de vos visites régulières.

TEVA-TAMSULOSIN n'est destiné qu'aux patients de sexe masculin.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) vous a été prescrit par votre médecin pour traiter une affection qui ne survient que chez les hommes et qui porte le nom d'hyperplasie bénigne de la prostate ou HBP.

L'HBP est une augmentation du volume de la prostate, une petite glande située sous la vessie. Cette affection survient chez la plupart des hommes de plus de 50 ans. Au fur et à mesure que la taille de la prostate augmente, elle vient nuire à la miction (le fait d'uriner) et les symptômes suivants peuvent alors se manifester :

- faible jet urinaire ;
- sensation que la vessie n'est pas complètement vidée même après avoir été à la toilette ;
- effort nécessaire pour commencer à uriner ;
- nombreux arrêts et reprises lors de la miction ;
- besoin d'uriner moins de 2 heures après la dernière miction ;
- difficulté à se retenir ;
- sommeil souvent perturbé en raison du besoin d'uriner.

Les effets de ce médicament :

TEVA-TAMSULOSIN agit en relaxant les muscles de la prostate et ceux du col de la vessie au niveau de l'obstruction, ce qui améliore le débit urinaire et réduit les symptômes de l'HBP.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

médicament :

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) ne doit pas être administré aux personnes qui sont allergiques à la tamsulosine, ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux que renferme la préparation.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de tamsulosine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, monostéarate de glycéryle, polysorbate et talc.
Constitution des capsules : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.
Contenu de l'encre pour l'impression des capsules : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol et solution concentrée d'ammoniaque.

Les formes posologiques sont :

Capsules à libération contrôlée dosées à 0,4 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce que vous devez savoir à propos de votre traitement par TEVA-TAMSULOSIN.

Vous devez voir votre médecin régulièrement. Vous devez subir des examens de santé périodiques tant et aussi longtemps que vous prenez TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine). Votre médecin vous indiquera la fréquence de vos visites.

Si vous devez subir une chirurgie de l'œil en raison d'une opacité du cristallin (cataracte), informez l'ophtalmologiste que vous prenez ou avez déjà pris TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine). Il pourra ainsi prendre les mesures appropriées en ce qui a trait à votre médication et aux techniques chirurgicales à employer. Demandez à votre médecin s'il serait préférable d'interrompre temporairement votre traitement par ce médicament en prévision de la chirurgie de la cataracte.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) interagit avec d'autres médicaments. Mentionnez toujours à votre médecin les autres troubles de santé que vous avez et les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou prescrits. Le médecin ou le pharmacien pourront ainsi vous dire si vous pouvez également prendre TEVA-TAMSULOSIN en toute sécurité.

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) et des herbes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez TEVA-TAMSULOSIN conformément aux directives de votre médecin, environ 30 minutes après le même repas de la journée, chaque jour.

Vous ne devez pas ouvrir, croquer ou mâcher les capsules à libération prolongée, car elles sont spécialement conçues pour libérer le chlorhydrate de tamsulosine (l'ingrédient actif de TEVA-TAMSULOSIN) de façon régulière dans la circulation sanguine.

Surdosage :

Si vous avez pris trop de capsules de TEVA-TAMSULOSIN à la fois, consultez sans tarder votre médecin ou celui de l'urgence.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-TAMSULOSIN, omettez-la et prenez votre prochaine dose comme d'habitude. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Si vous reprenez le traitement après une interruption de quelques jours ou plus, commencez par une capsule par jour après avoir consulté votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Discutez des effets indésirables de TEVA-TAMSULOSIN avec votre médecin avant de commencer le traitement et chaque fois que vous croyez en éprouver.

Comme tout médicament prescrit, TEVA-TAMSULOSIN peut causer des effets indésirables. Le chlorhydrate de tamsulosine peut notamment causer des étourdissements, de l'insomnie, de l'écoulement nasal ou des troubles de l'éjaculation. Ces effets peuvent s'atténuer ou disparaître avec la poursuite du traitement.

TEVA-TAMSULOSIN peut provoquer une chute de pression sanguine chez certains hommes, ce qui peut entraîner des étourdissements ou un évanouissement. Bien que ces symptômes soient peu probables, vous devez éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses pendant les 12 heures suivant la dose initiale, de même qu'après toute augmentation de la dose prescrite par votre médecin.

Dans de très rares cas, la tamsulosine et autres médicaments semblables peuvent causer une érection prolongée et douloureuse que ni les rapports sexuels ni la masturbation ne peuvent soulager. Ce problème, s'il n'est pas traité, peut entraîner une incapacité permanente d'avoir une érection. Il faut donc consulter votre médecin ou vous rendre à l'urgence le plus tôt possible si vous soupçonnez un tel symptôme.

Si vous devez subir une chirurgie de l'œil en raison d'une opacité du cristallin (cataracte) et que vous prenez ou avez déjà pris TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine), informez-en votre chirurgien. TEVA-TAMSULOSIN (chlorhydrate de

tamsulosine) peut causer une dilatation incomplète de la pupille et l'iris (la partie circulaire colorée de l'œil) peut devenir flasque durant la chirurgie. En avertissant votre chirurgien à l'avance, il pourra avoir recours à des techniques légèrement différentes qui faciliteront la chirurgie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Étourdissements, insomnie, écoulement nasal, troubles de l'éjaculation	✓		
Peu fréquent	Érection prolongée et douloureuse		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-TAMSULOSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Comme tout médicament, gardez TEVA-TAMSULOSIN hors de la portée des enfants.

TEVA-TAMSULOSIN n'a été prescrit qu'à vous seul ; ne le donnez à personne d'autre même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais) ;
1-877-777-9117 (français)
ou au : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 12 mai 2011