

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-TAMSULOSIN

(chlorhydrate de tamsulosine)

Capsule à libération prolongée dosée à 0,4 mg

Antagoniste sélectif des récepteurs alpha-1A-adrénergiques de la prostate

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Toronto, Ontario
M8Z 2S6

Date de rédaction :
3 juin 2009

N° de contrôle : 130335

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	
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	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

Pr MYLAN-TAMSULOSIN
(chlorhydrate de tamsulosine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Capsule à libération prolongée dosée à 0,4 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Gériatrie :

Il a été démontré que le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha-1A-adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg, une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.

Pédiatrie :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la tamsulosine ou à tout autre ingrédient de la préparation à libération prolongée de MYLAN-TAMSULOSIN. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les signes et les symptômes du syndrome orthostatique (hypotension orthostatique, étourdissements et vertiges) ont été observés plus souvent chez les patients traités par le chlorhydrate de tamsulosine que chez ceux recevant un placebo. Comme d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, le chlorhydrate de tamsulosine est associé à un risque de syncope (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients qui amorcent un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine doivent éviter les situations où la survenue d'une syncope pourrait entraîner des blessures (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme les autres antagonistes des récepteurs alpha-1, la tamsulosine a été associée dans de très rares cas à un priapisme (érection pénienne douloureuse et persistante non liée à l'activité sexuelle). Les patients doivent être informés de la gravité de cette affection qui, si elle n'est pas convenablement traitée, peut entraîner une impuissance permanente (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Généralités, Renseignements destinés au patient).

Généralités

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

Renseignements destinés au patient (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR)

Les patients doivent être informés du fait que MYLAN-TAMSULOSIN peut causer des étourdissements. Par conséquent, les personnes qui doivent conduire un véhicule, faire fonctionner des machines ou effectuer des tâches dangereuses doivent faire preuve de prudence. Il faut aussi prévenir les patients qu'ils ne doivent pas écraser, mâcher ni ouvrir les capsules de MYLAN-TAMSULOSIN à libération prolongée. Ces capsules sont spécialement formulées pour contrôler la libération du chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation sanguine.

Les patients doivent être informés du risque de priapisme associé au traitement par MYLAN-TAMSULOSIN en capsule ou par d'autres médicaments similaires. Il s'agit d'une réaction extrêmement rare. Cependant, si elle n'est pas traitée immédiatement, elle peut entraîner une dysfonction érectile (impuissance) permanente.

Carcinogénèse et mutagénèse

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate et l'HBP occasionnent beaucoup de symptômes similaires, et il arrive

souvent que ces deux affections soient présentes simultanément. Les patients doivent être évalués avant l'instauration du traitement à MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) afin d'éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

Hypotension orthostatique

Bien que la syncope soit le symptôme orthostatique le plus grave du traitement par le chlorhydrate de tamsulosine, d'autres symptômes peuvent se manifester (étourdissements et hypotension orthostatique). Au cours des deux études à double insu contrôlées par placebo qui ont été menées aux États-Unis (études 1 et 2), on recherchait la présence d'hypotension orthostatique à chaque visite. Trois cas (0,6 %) ont été signalés chez les patients recevant du chlorhydrate de tamsulosine.

Parmi les 2 102 patients participant aux études cliniques contrôlées par placebo qui ont été menées aux États-Unis, en Europe et au Japon, 0,3 % des patients prenant de la tamsulosine ont manifesté une hypotension orthostatique, 10,2 %, des étourdissements et 0,7 %, des vertiges; chez les patients recevant un placebo, l'incidence d'hypotension orthostatique, d'étourdissements et de vertiges était de 0,1 %, 7,2 % et 0,4 %, respectivement.

Les patients chez qui l'hypotension orthostatique peut présenter un danger en raison de leurs activités professionnelles doivent faire l'objet d'un traitement incitant davantage à la prudence.

En cas d'hypotension, le patient doit être couché sur le dos et, si cette mesure est insuffisante, on peut injecter des liquides par voie intraveineuse pour favoriser l'expansion volumique ou administrer un vasopresseur. Une réponse hypotensive passagère ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement à MYLAN-TAMSULOSIN.

Considérations périopératoires

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Dans le cadre de rapports de pharmacovigilance, une variante du syndrome de pupille étroite appelée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire, lequel est associé au traitement par un alpha-1-bloquant, y compris la tamsulosine, a été signalée pendant le traitement chirurgical de la cataracte. La plupart des signalements reçus jusqu'à maintenant concernaient des patients qui prenaient de la tamsulosine lorsque le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire s'est manifesté mais, dans certains cas, le traitement par la tamsulosine avait été interrompu avant l'intervention chirurgicale. Dans la plupart de ces cas, le traitement par la tamsulosine avait été interrompu peu de temps avant l'intervention (2 à 14 jours), mais quelques cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été signalés chez des patients qui avaient cessé de prendre de la 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, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-

émulsification. L'ophtalmologiste doit être prêt à modifier sa technique opératoire, en recourant à des mesures comme l'utilisation de rétracteurs d'iris à crochets, d'anneau de dilatation de l'iris ou de substances viscoélastiques. Les bienfaits procurés par l'interruption du traitement par un alpha-1-bloquant, y compris la tamsulosine, avant le traitement chirurgical de la cataracte n'ont pas été établis.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

Des études menées chez des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 300 et de 50 mg/kg, respectivement (soit 30 000 et 5 000 fois la dose habituelle administrée chez l'humain), n'ont permis d'observer aucun signe d'atteinte fœtale. L'administration de chlorhydrate de tamsulosine n'est ni indiquée ni recommandée chez la femme.

Femmes qui allaitent :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

Pédiatrie :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez l'enfant.

Gériatrie :

Des études comparatives croisées menées sur l'exposition générale au chlorhydrate de tamsulosine (ASC) et sur la demi-vie du médicament indiquent que l'élimination pharmacocinétique de la tamsulosine peut être légèrement plus longue chez les patients âgés que chez les volontaires jeunes et en santé. Cependant, il a été démontré que le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg, une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.

Sexe :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

Surveillance et essais de laboratoire

À notre connaissance, l'administration de chlorhydrate de tamsulosine n'influe pas sur les résultats des essais de laboratoire. L'administration de chlorhydrate de tamsulosine pendant une période allant jusqu'à 12 mois n'a eu aucun effet significatif sur le taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du 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 d'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 des effets indésirables survenant pendant le traitement a été confirmée dans le cadre de six essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo menés aux États-Unis et en Europe au cours desquels des doses quotidiennes de 0,1 à 0,8 mg de tamsulosine ont été administrées. On a ainsi pu évaluer l'innocuité du médicament chez 1 783 patients prenant de la tamsulosine et 798 patients recevant un placebo. Les données indiquent que la tamsulosine est généralement bien tolérée à des doses quotidiennes variant de 0,1 à 0,8 mg.

Les effets indésirables observés étaient généralement légers, passagers et spontanément résolutifs. Le tableau 1 résume les effets indésirables survenus pendant le traitement chez 1 % ou plus des patients recevant de la tamsulosine ou un placebo au cours de ces six essais de courte durée contrôlés par placebo menés aux États-Unis et en Europe.

On n'a observé aucun nouveau type d'effet indésirable après un traitement prolongé par la tamsulosine. Les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des études de courte durée par les patients prenant de la tamsulosine, comparativement aux patients recevant un placebo, étaient comparables aux effets indésirables signalés au cours des études de longue durée.

TABLEAU 1 : EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT CHEZ 1 % OU PLUS DES PATIENTS RECEVANT DE LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO AU COURS DES ESSAIS DE COURTE DURÉE CONTRÔLÉS PAR PLACEBO MENÉS AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE¹

(¹Les effets indésirables signalés chez les patients recevant une dose quotidienne de 0,1 à 0,8 mg de tamsulosine ont été regroupés.)

SYSTÈME ORGANIQUE / EFFET INDÉSIRABLE	TAMSULOSINE (N = 1783)	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 %
Douleur abdominale	3,4 %	4,3 %
Douleur thoracique	3,3 %	3,1 %
Blessure accidentelle	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 %
Trouble dentaire	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 %

SYSTÈME ORGANIQUE / EFFET INDÉSIRABLE	TAMSULOSINE (N = 1783)	PLACEBO (N = 798)
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Rhinite	11,6 %	6,9 %
Pharyngite	4,3 %	3,9 %
Exacerbation de la toux	3,1 %	2,4 %
Sinusite	2,1 %	1,3 %
Dyspnée	1,1 %	1,1 %
Trouble pulmonaire	1,1 %	0,9 %
PEAU ET PHANÈRES		
Éruption cutanée	1,8 %	1,8 %
Prurit	1,0 %	1,0 %
Sudation	1,1 %	0,8 %
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE		
Anomalie de l'éjaculation	8,7 %	0,5 %
Infection des voies urinaires	1,5 %	0,4 %
Dysurie	1,2 %	1,3 %
Impuissance	1,2 %	1,5 %

Le chlorhydrate de tamsulosine n'a été associé à aucune variation des résultats de l'analyse d'urine ou des épreuves biochimiques et hématologiques habituelles qui soit significative sur la plan clinique.

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont incité 0,5 % ou plus des patients recevant de la tamsulosine (n = 1 783) ou un placebo (n = 798) à mettre fin à leur participation aux essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo menés aux États-Unis et en Europe. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'abandon du traitement par la tamsulosine étaient les étourdissements, l'asthénie, les anomalies de l'éjaculation et les douleurs thoraciques.

TABLEAU 2 : DESCRIPTION DES ABANDONS RAPPORTÉS CHEZ 0,5 % OU PLUS DES PATIENTS RECEVANT DE LA TAMSULOSINE OU UN PLACEBO AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES DE COURTE DURÉE CONTRÔLÉS PAR PLACEBO MENÉS AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE¹

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

¹ Les effets indésirables signalés chez les patients recevant une dose quotidienne de 0,1 à 0,8 mg de tamsulosine ont été regroupés.

² Les anomalies de l'éjaculation comprennent l'aspermatisme, les troubles de l'éjaculation, l'éjaculation rétrograde et une réduction du volume de l'éjaculat. Les anomalies de l'éjaculation étaient proportionnelles à la dose administrée dans les études menées aux États-Unis; elles étaient de l'ordre de 8,4 % dans le groupe recevant une dose de 0,4 mg et de 18,1 % dans celui recevant une dose de 0,8 mg. Pendant ces études cliniques sur le chlorhydrate de tamsulosine, les abandons du traitement en raison d'anomalies de l'éjaculation étaient également liés à la dose. Ils étaient de l'ordre de 1,6 % dans le groupe recevant une dose de 0,8 mg et de 0 % dans ceux recevant une dose de 0,4 mg ou un placebo.

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) déterminés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables survenant chez moins de 1 % des patients prenant de la tamsulosine et un placebo comprennent l'amblyopie, qui se manifeste à une fréquence de 0,6 % et de 0,2 %, respectivement.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune donnée n'est disponible.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours du traitement par le chlorhydrate de

tamsulosine : étourdissements, anomalies de l'éjaculation et, à une fréquence moindre, céphalées, asthénie, hypotension orthostatique, palpitations et rhinite.

Des réactions gastro-intestinales, comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la constipation, peuvent survenir à l'occasion.

Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée, un prurit et de l'urticaire, peuvent parfois se manifester. De rares cas d'œdème de Quincke ont été rapportés.

Des syncopes ont été rarement signalées. De très rares cas de priapisme ont été signalés.

Dans le cadre de rapports de pharmacovigilance, une variante du syndrome de pupille étroite appelée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire, lequel est associé au traitement par un alpha-1-bloquant, y compris la tamsulosine, a été signalée pendant le traitement chirurgical de la cataracte (voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine et les autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques n'ont pas été déterminées. Cependant, on peut s'attendre à des interactions, et il convient de faire preuve de prudence lorsqu'on administre simultanément du chlorhydrate de tamsulosine en capsule et des antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction cliniquement importante n'a été observée lorsqu'une dose de 0,4 ou de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine a été administrée en même temps que les agents thérapeutiques suivants : nifédipine, aténolol, énalapril, digoxine, furosémide ou théophylline.

Nifédipine, aténolol, énalapril :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en association avec Procardia XL® (nifédipine), de l'aténolol ou de l'énalapril. Dans le cadre de trois études menées auprès de patients hypertendus âgés de 47 à 79 ans dont la tension artérielle était maîtrisée par des doses stables de Procardia XL® (nifédipine), d'aténolol ou d'énalapril depuis au moins trois mois, l'administration d'une dose de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant sept jours suivie d'une dose de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant sept autres jours (n = 8 par étude) n'a causée aucun effet cliniquement important sur la tension artérielle et le pouls, comparativement au placebo (n = 4 par étude).

Warfarine:

Aucune étude déterminante sur les interactions médicamenteuses entre la tamsulosine et la warfarine n'a été menée. Les résultats d'études in vitro et in vivo limitées ne sont pas concluants. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on administre simultanément de la warfarine et du chlorhydrate de tamsulosine en capsule.

Digoxine et théophylline :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en association avec de la digoxine ou de la théophylline. Au cours de deux études menées auprès de volontaires en santé (n = 10 par étude; tranche d'âge de 19 à 39 ans) recevant une dose quotidienne de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant deux jours, suivie d'une dose quotidienne de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine pendant une période allant de cinq à huit jours, l'administration de doses uniques de 0,5 mg de digoxine ou de 5 mg/kg de théophylline par voie intraveineuse n'a entraîné aucune variation des paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ou de la théophylline.

Furosémide :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en association avec le furosémide. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine à 0,8 mg/jour (état d'équilibre) et le furosémide à 20 mg administré par voie intraveineuse (dose unique) ont été évaluées chez dix volontaires en 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. Bien que le furosémide ait entraîné une diminution de 11 à 12 % de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine, ces variations ne devraient pas avoir de portée clinique et ne nécessitent aucun ajustement de la posologie du chlorhydrate de tamsulosine.

Cimétidine

Les effets de la cimétidine administrée à la dose maximale recommandée (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine ont été étudiés chez dix volontaires en santé âgés de 21 à 38 ans. Le traitement par la 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. Par conséquent, le chlorhydrate de tamsulosine en capsule doit être administré avec prudence en association avec la cimétidine, particulièrement à des doses supérieures à 0,4 mg.

Interactions médicament-aliment

Les effets des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine sont les mêmes peu importe que le chlorhydrate de tamsulosine soit pris avec un petit-déjeuner léger ou à teneur élevée en matières grasses (voir la section intitulée **MODE D'ACTION ET**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption, Tableau 3).

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

Les effets sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) administré à raison de 0,4 mg une fois par jour est recommandé pour le traitement des signes et des symptômes de l'HBP. La dose doit être administrée environ une demi-heure après le même repas chaque jour.

La dose peut être augmentée à 0,8 mg, une fois par jour, selon les symptômes ou le débit urinaire du patient.

Si l'administration de MYLAN-TAMSULOSIN à raison de 0,4 ou de 0,8 mg est abandonnée ou interrompue pendant plusieurs jours, le traitement doit être repris à la dose de 0,4 mg, une fois par jour.

Administration

MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) doit être administré environ une demi-heure après le même repas chaque jour.

SURDOSAGE

Dans l'éventualité où un surdosage de MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) causerait une hypotension, (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), les mesures destinées à soutenir l'appareil cardiovasculaire sont de la plus haute importance. En maintenant le patient en position couchée, on peut rétablir sa tension artérielle et normaliser sa fréquence cardiaque. Si cette mesure est insuffisante, l'administration de liquides par voie intraveineuse doit être envisagée. Si nécessaire, on peut administrer des vasopresseurs tout en surveillant la fonction rénale et en instaurant, au besoin, des mesures visant à la soutenir. Comme les résultats des épreuves de laboratoire indiquent que la tamsulosine se lie aux protéines dans une proportion de 94 à 99 %, la dialyse risque de n'être d'aucune utilité.

Des mesures comme la provocation de vomissements peuvent être prises pour limiter

l'absorption. Lorsque qu'une grande quantité de médicament a été ingérée, un lavage gastrique peut être effectué et du charbon activé et un laxatif osmotique, comme le sulfate de sodium, peuvent être administrés.

Une surdose par la prise de 30 capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg a été signalée chez un patient. Après avoir ingéré les capsules, le patient a manifesté une céphalée considérée comme violente qui était probablement liée au médicament; cette céphalée a toutefois disparu le jour même.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Mode d'action

La tamsulosine, un antagoniste des récepteurs α_1 adrénergiques, présente une sélectivité pour les récepteurs α_1 de la prostate humaine. Au moins trois sous-types distincts de récepteurs α_1 adrénergiques ont été identifiés, soit les récepteurs alpha-1A, alpha-1B et alpha-1D, dont la distribution varie d'un organe et d'un tissu à l'autre chez l'humain. Environ 70 % des récepteurs α_1 de la prostate humaine sont du sous-type alpha-1A.

Pharmacodynamique

Les symptômes associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sont liés à l'obstruction de l'orifice urétral de la vessie. Cette obstruction comporte deux composantes sous-jacentes, soit une composante statique et une composante dynamique. La composante statique est liée à une augmentation du volume de la prostate causée en partie par une prolifération des cellules musculaires lisses dans le stroma prostatique. Cependant, il n'existe pas de corrélation étroite entre la gravité des symptômes d'HBP et le degré d'obstruction urétrale d'une part et la taille de la prostate d'autre part. La composante dynamique s'explique par une augmentation du tonus musculaire lisse de la prostate et du col vésical qui entraîne une constriction de l'orifice urétral. Le tonus musculaire lisse est tributaire de la stimulation, par le système nerveux sympathique, des récepteurs alpha-1-adrénergiques qui sont nombreux dans la prostate, la capsule prostatique, l'urètre prostatique et le col vésical. Le blocage de ces récepteurs adrénergiques peut entraîner un relâchement des muscles lisses du col vésical et de la prostate, ce qui se traduit par une amélioration du débit urinaire et une atténuation des symptômes d'HBP.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de la tamsulosine a été évalué à des doses variant de 0,1 à 1 mg chez des volontaires d'âge adulte en santé et chez des patients atteints d'HBP.

Absorption :

Chez un sujet à jeun, l'absorption de la tamsulosine contenue dans la préparation à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg est pratiquement complète (> 90 %) après l'administration par voie orale. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est de quatre à cinq heures lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est pris à jeun et de six à sept heures lorsqu'il est pris avec des aliments. Le retard à atteindre la T_{max} observé lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré avec des aliments est bénéfique puisqu'il a pour effet d'uniformiser le profil des concentrations plasmatiques de tamsulosine, d'où une fluctuation moindre des concentrations maximale et minimale découlant de l'administration de doses multiples. La prise de chlorhydrate de tamsulosine à jeun entraîne une augmentation de 30 % de la biodisponibilité (ASC) et une augmentation de 40 à 70 % de la concentration maximale (C_{max}), comparativement à la prise avec des aliments. Les effets des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine sont les mêmes peu importe que le chlorhydrate de tamsulosine soit pris avec un petit-déjeuner léger ou à teneur élevée en matières grasses (tableau 3).

TABLEAU 3 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS SUIVANT L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUOTIDIENNE DE 0,4 MG OU DE 0,8 MG DE CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE CHEZ DES SUJETS À JEUN OU AYANT PRIS UN PETIT-DÉJEUNER LÉGER OU À TENEUR ÉLEVÉE EN MATIÈRES GRASSES

Paramètre pharmacocinétique	Dose de 0,4 mg administrée 1 f.p.j. à des volontaires en santé âgés de 18 à 32 ans		Dose de 0,8 mg administrée 1 f.p.j. à des volontaires en santé âgés de 55 à 75 ans		
	Petit-déjeuner léger	À jeun	Petit-déjeuner léger	Petit-déjeuner à teneur élevée en matières grasses	À jeun
ASC (ng.h/mL)	151	199	440	449	557
T_{max} (heures) 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 du temps au cours de l'intervalle posologique;

T_{max} : temps médian nécessaire pour atteindre la concentration maximale;

C_{max} : concentration plasmatique maximale de tamsulosine observée;

C_{min} : concentration minimale observée.

Le coefficient de variation (CV %) pour la C_{max} et l'ASC se situait généralement entre 35 et 53 % chez l'ensemble des patients.

¹ médiane

Distribution :

Après l'administration du médicament par voie intraveineuse à dix hommes en santé d'âge adulte, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de la tamsulosine était de 16 litres, ce qui indique une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. De plus, des études autoradiographiques du corps entier menées chez la souris, le rat et le chien indiquent que la tamsulosine est largement distribuée dans la plupart des tissus, dont le rein, la prostate, le foie, la vésicule biliaire, le cœur, l'aorte et la graisse brune interscapulaire et, dans une moindre mesure, dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules. La tamsulosine se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (de 94 à 99 %), principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (a1-GPA) chez l'humain, la liaison étant linéaire dans un vaste intervalle posologique (de 20 à 600 ng/mL). Les résultats d'études de la variance à deux facteurs *in vitro* indiquent que la liaison de la tamsulosine aux 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 liaison de ces médicaments.

Métabolisme / excrétion :

La tamsulosine est métabolisée en grande partie par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A) dans le foie, puis ses métabolites subissent une importante glycuconjugaison ou sulfoconjugaison. Lorsqu'on a administré une dose radiomarquée de tamsulosine à quatre volontaires en santé, on a récupéré 97 % de la radioactivité administrée, dont 76 % dans l'urine, la principale voie 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 l'urine.

Les métabolites de la tamsulosine ne contribuent pas de façon importante à l'activité antagoniste de la tamsulosine sur les récepteurs adrénergiques. En outre, on n'a observé aucune bioconversion énantiomorphe de la tamsulosine [isomère R(-) à isomère S(+)] au cours d'études menées chez la souris, le rat, le chien et l'humain.

La tamsulosine fait l'objet d'une clairance restrictive chez l'humain, la clairance systémique étant relativement faible (2,88 L/h). La tamsulosine présente une pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses, ce qui se traduit par une augmentation proportionnelle de la C_{max} et de l'ASC à des doses thérapeutiques. La clairance intrinsèque est indépendante de la liaison de la tamsulosine à l'a1-GPA, mais elle diminue avec l'âge, ce qui entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition globale (ASC) chez les sujets âgés de 55 à 75 ans, comparativement aux sujets âgés de 20 à 32 ans. Après l'administration d'une préparation à libération immédiate par voie intraveineuse ou orale, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine dans le plasma variait de cinq à sept heures. Comme la préparation de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée se caractérise par une pharmacocinétique dépendante de la vitesse d'absorption, la demi-vie apparente de la tamsulosine atteint environ 9 à 13 heures chez les volontaires en santé et 14 à 15 heures chez la population cible.

L'incubation en présence de microsomes hépatiques humains n'a révélé aucun signe d'interaction importante sur le plan clinique entre la tamsulosine et les médicaments reconnus pour interagir avec les enzymes hépatiques ou pour être métabolisés par ceux-ci, comme l'amitriptyline, le diclofénac, l'albutérol (bêta-stimulant), le glyburide (glibenclamide), le finastéride (inhibiteur de la 5-alpha-réductase utilisé dans le traitement de l'HBP) et la warfarine.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie :

Des études comparatives croisées menées sur l'exposition générale au chlorhydrate de tamsulosine (ASC) et sur la demi-vie du médicament indiquent que l'élimination pharmacocinétique de la tamsulosine peut être légèrement plus longue chez les patients âgés que chez les volontaires jeunes et en santé. Cependant, il a été démontré que le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg, une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.

Pédiatrie :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez l'enfant.

Sexe :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

Insuffisance hépatique

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique grave doit être envisagé avec prudence puisque aucune étude n'a été menée chez cette population de patients.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lorsqu'on doit traiter des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), car cette population n'a fait l'objet d'aucune étude.

Femmes enceintes :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

Des études menées chez des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 300 et de 50 mg/kg, respectivement (soit 30 000 et 5 000 fois la dose habituelle administrée chez l'humain), n'ont permis d'observer aucun signe d'atteinte fœtale. L'administration de chlorhydrate de tamsulosine n'est ni indiquée ni recommandée chez la femme.

Femmes qui allaitent :

L'administration de MYLAN-TAMSULOSIN n'est pas indiquée chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été évalués chez cette population.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) à libération prolongée dosée à 0,4 mg se présente sous forme de capsule de gélatine dure dont le corps de couleur orange et le capuchon de couleur olive portent une ligne noire au sommet. Le code TSL 0.4 est imprimé à l'encre noire sur le capuchon. La capsule est remplie de granules dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Les capsules MYLAN-TAMSULOSIN à libération prolongée sont disponibles en flacon de PEHD de 100 capsules.

Chaque capsule de MYLAN-TAMSULOSIN à libération prolongée pour administration par voie orale contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine ainsi que les **ingrédients non médicinaux** suivants (en ordre alphabétique) : carmin d'indigo, cellulose microcristalline (grade 101), citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) en dispersion à 30 % (contient du polysorbate 80 et du sulfate sodique de lauryle), dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, talc.

L'encre d'impression de la capsule contient les ingrédients suivants (en ordre alphabétique) : alcool butylique, alcool déshydraté, gomme laque, hydroxyde d'ammonium fort, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, isopropanol, propylèneglycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

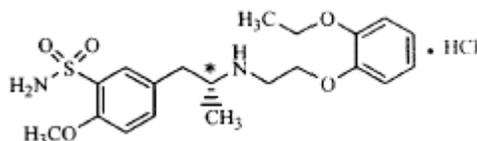
Nom propre : Chlorhydrate de tamsulosine

Nom chimique : monochlorhydrate de (R)-5-[[2-[[2-(2-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzène sulfonamide

Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$.

Masse moléculaire : 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 et dans le méthanol, légèrement soluble dans l'acide acétique glacial et dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

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

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

ESSAIS CLINIQUES

Quatre études cliniques contrôlées par placebo et une étude clinique contrôlée par un traitement actif, toutes de grande envergure, ont été menées aux États-Unis et en Europe auprès de 2 296 patients (1 003 patients ont reçu du chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,4 mg, une fois par jour, 491 ont reçu du chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,8 mg, une fois par jour, et 802 étaient des témoins). Les résultats de ces études appuient l'administration unique quotidienne de chlorhydrate de tamsulosine dosé à 0,4 et à 0,8 mg.

Le chlorhydrate de tamsulosine a fait l'objet d'une évaluation approfondie dans le cadre de deux études multicentriques à double insu, contrôlées par placebo, d'une durée de 13 semaines,

menées aux États-Unis (étude 1 et étude 2) auprès de 1 486 hommes présentant des signes et des symptômes d’HBP. Le questionnaire de l’AUA permettant de déterminer la cote totale des symptômes de l’HBP a servi à évaluer les symptômes d’irritation (pollakiurie, miction impérieuse et nycturie) et d’obstruction (retard de la miction, miction incomplète, miction intermittente et faiblesse du jet). Une diminution de la cote correspond à une atténuation des symptômes.

Le débit urinaire de pointe était mesuré à chaque visite et une augmentation du débit urinaire de pointe par rapport aux valeurs de départ correspondait à une diminution de l’obstruction urinaire.

Au cours de l’étude 1, le débit urinaire de pointe était mesuré au moment où la concentration plasmatique du médicament était considérée comme maximale (de 4 à 8 heures après l’administration). Au cours de l’étude 2, le débit urinaire de pointe était mesuré au moment où la concentration plasmatique du médicament était considérée comme maximale pendant les deux premières semaines du traitement à double insu (de 4 à 8 heures après l’administration), puis au moment où la concentration plasmatique était considérée comme minimale (de 24 à 27 heures après l’administration) pendant le reste de l’étude. Les patients des deux études ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir un placebo, du chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,4 mg, une fois par jour, ou du chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,8 mg, une fois par jour. Les patients du groupe traité par une dose de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine administrée une fois par jour recevaient une dose unique quotidienne de 0,4 mg pendant une semaine avant de voir leur dose quotidienne augmentée à 0,8 mg, une fois par jour.

TABLEAU 4 : VARIATIONS MOYENNES DE LA COTE TOTALE DES SYMPTÔMES OBTENUE AU MOYEN DU QUESTIONNAIRE DE L’AUA (0 À 35) ET DU DÉBIT URINAIRE DE POINTE (ML/SEC) ENTRE LE DÉBUT ET LA FIN DE L’ÉTUDE

	Cote totale des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l’AUA		Débit urinaire de pointe	
	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne
Étude 1 †				
Chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg 1 f.p.j.	19,9 n=247	-9,6* n=237	9,57 n=247	1,78* n=247
Chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg 1 f.p.j.	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 ‡				
Chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg 1 f.p.j.	18,2 n=244	-5,8* n=238	9,96 n=244	1,79* n=237

Chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg 1 f.p.j.	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 significative sur le plan statistique par rapport au placebo ($p \leq 0,050$; méthode des tests multiples de Bonferroni-Holm).

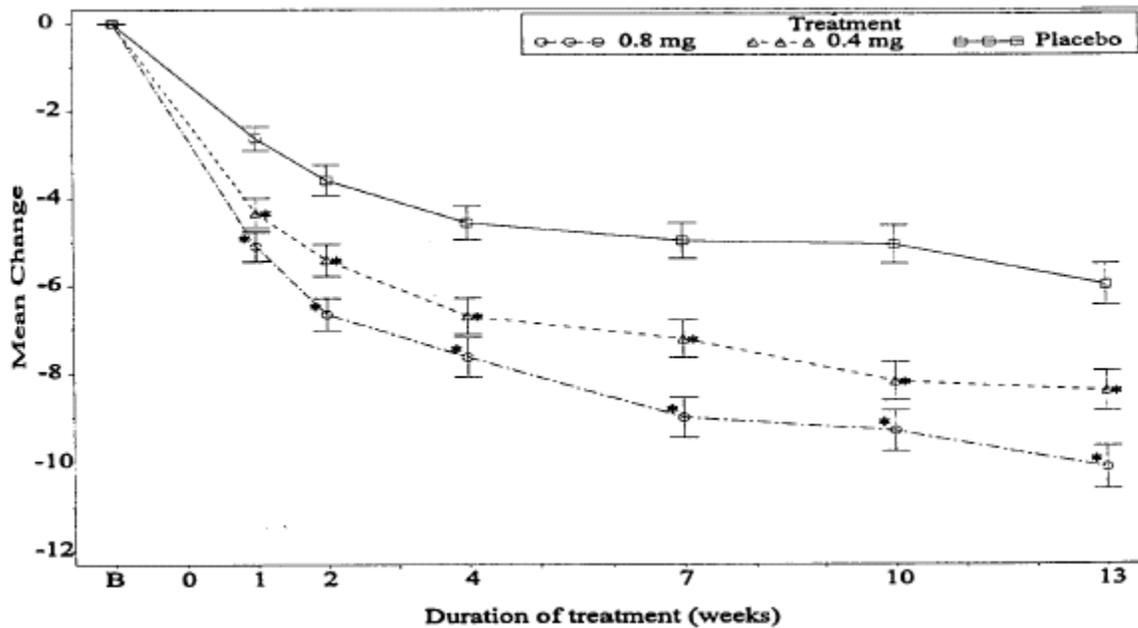
† Débit urinaire de pointe mesuré de 4 à 8 heures après l'administration à la fin de l'étude.

‡ Débit urinaire de pointe mesuré de 24 à 27 heures après l'administration à la fin de l'étude.

Au cours des études 1 et 2, la cote totale moyenne des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l'AUA à la fin de l'étude était meilleure que celle obtenue au début de l'étude dans les deux groupes traités par le chlorhydrate de tamsulosine (tableau 4). L'atténuation des symptômes dans les deux groupes de traitement était significative sur le plan statistique ($p \leq 0,050$) par rapport à celle observée dans le groupe recevant le placebo.

Au moment de la première évaluation une semaine après le début du traitement, une atténuation des symptômes a été observée. Dans les deux groupes de l'étude 1 recevant le chlorhydrate de tamsulosine, on a constaté une nette amélioration de la cote totale moyenne des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l'AUA par rapport au début de l'étude, comparativement à la cote du groupe recevant le placebo (figure 1). L'amélioration a persisté pendant toute la durée de l'étude.

FIGURE 1. Variation moyenne (\pm É.T.) de la cote totale des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l'AUA (0 à 35) par rapport aux valeurs de départ
Étude n° 1



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

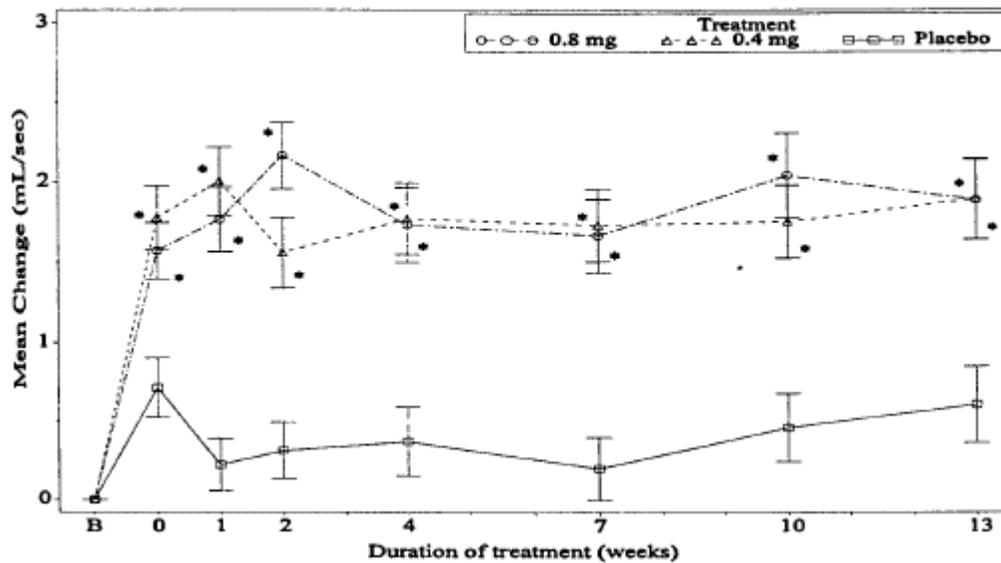
B = Valeur de départ, déterminée environ une semaine avant l'administration à double insu de la dose initiale au cours de la semaine 0.

Remarque : Les patients du groupe traité par une dose de 0,8 mg ont reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

Remarque : La cote totale des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l'AUA varie de 0 à 35.

Chez les patients traités par le chlorhydrate de tamsulosine, le débit urinaire de pointe a augmenté de façon significative sur le plan statistique ($p \leq 0,050$) de 4 à 8 heures après l'administration de la dose initiale (figure 2). Cette amélioration observée chez les patients traités par le chlorhydrate de tamsulosine s'est également révélée évidente pendant toute la durée des études cliniques chez les groupes recevant le traitement unique quotidien dosé à 0,4 mg et à 0,8 mg.

**FIGURE 2 : Augmentation moyenne (\pm É.T.) du débit urinaire de pointe (mL/sec)
Étude no 1**



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

B = Valeur de départ, déterminée environ une semaine avant l'administration à double insu de la dose initiale au cours de la semaine 0.

Remarque : Les évaluations urodébitométriques de la semaine 0 ont été effectuées de quatre à huit heures après l'administration à double insu de la première dose.

Remarque : Les patients du groupe traité par une dose de 0,8 mg ont reçu 0,4 mg pendant la première semaine.

Les patients participant à cette étude ont répondu à un questionnaire d'évaluation sur la qualité de vie portant sur les aspects suivants : inconfort physique, inquiétude au sujet de la santé, caractère incommodant de l'affection et temps pendant lequel l'affection empêchait le patient de faire certaines choses. Les deux groupes traités par le chlorhydrate de tamsulosine ont connu une amélioration significative sur le plan statistique ($p \leq 0,050$) entre le début et la fin de l'étude comparativement aux patients recevant le placebo. Une analyse de l'effet du chlorhydrate de tamsulosine sur la tension artérielle d'un sous-groupe de patients normotendus et de patients présentant une hypertension non maîtrisée a révélé qu'une dose unique quotidienne de 0,4 ou de 0,8 mg de chlorhydrate de tamsulosine n'exerçait aucun effet hypotenseur important sur le plan clinique, comparativement au placebo (tableau 5). Une absence similaire d'effet hypotenseur a également été observée chez les patients dont l'hypertension était maîtrisée (pression artérielle diastolique de départ inférieure à 90 mm Hg).

TABLEAU 5 : VARIATION MOYENNE DE LA TENSION ARTÉRIELLE (MM HG) ENTRE LE DÉBUT DE L'ÉTUDE ET LA DERNIÈRE VISITE (ÉTUDE 1)

	Traitements	Tension artérielle normale			Hypertension (non maîtrisée)*		
		n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne
Pression artérielle systolique (mm Hg)	Chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg 1 f.p.j.	170	127	-1,9	40	146	-10,2
	Chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg 1 f.p.j.	182	127	-2,7	37	145	-7,2
	Placebo	172	127	1,3	41	147	-8,4
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	Chlorhydrate de tamsulosine 0,8 mg 1 f.p.j.	170	80	0,1	40	96	-8,5
	Chlorhydrate de tamsulosine 0,4 mg 1 f.p.j.	182	80	0,0	37	96	-7,2
	Placebo	172	80	1,2	41	98	-8,6

*Patients hypertendus dont la moyenne des deux dernières lectures de la pression diastolique en position assise durant la période d'évaluation du placebo à simple insu était égale ou supérieure à 90 mm Hg, peu importe le traitement reçu.

En tout, 1 547 patients présentant des signes et des symptômes d'HBP et ayant participé aux essais de courte durée menés aux États-Unis et en Europe ont poursuivi le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine dans le cadre d'études de suivi contrôlées et non contrôlées. Ces suivis évaluaient l'efficacité et l'innocuité à long terme du médicament et appuyaient l'administration du chlorhydrate de tamsulosine pendant plus d'un an pour traiter l'HBP.

Les résultats de la prolongation à long terme de l'étude 1 réalisée aux États-Unis selon un protocole à double insu contrôlé par placebo ont montré que chez les 269 patients traités par le chlorhydrate de tamsulosine, la cote totale des symptômes obtenue au moyen du questionnaire de l'AUA et le débit urinaire de pointe continuaient de s'améliorer ($p \leq 0,050$) par rapport aux valeurs de départ un an après le début de l'étude.

Dysfonctionnement rénal

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($n = 6$) ou grave ($n = 6$) et chez des sujets normaux ($n = 6$). Bien qu'on ait observé une variation de la concentration plasmatique totale de tamsulosine causée par une altération de la liaison à l'a1-GPA, la concentration non liée (active) de tamsulosine ainsi

que la clairance intrinsèque du médicament sont demeurées relativement constantes. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du chlorhydrate de tamsulosine chez les insuffisants rénaux. Les patients atteints d'une néphropathie en phase terminale (Cl_{cr} inférieure à 10 mL/min) n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Dysfonctionnement hépatique

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (n = 8) et chez des sujets normaux (n = 8). Bien qu'on ait observé une variation de la concentration plasmatique totale de tamsulosine causée par une altération de la liaison à l'a1-GPA, aucune variation importante de la concentration non liée (active) de tamsulosine n'a été notée, alors qu'une légère modification (32 %) de la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée a été constatée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du chlorhydrate de tamsulosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Études de bioéquivalence

Administration à jeun

Une étude de biodisponibilité comparant la tamsulosine en capsule dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) et Flomax® en capsule dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd./Ltée) a été menée auprès de 39 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun.

Les données comparatives sur la biodisponibilité sont résumées ci-dessous.

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après des données mesurées sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC ₇₂ (ng·h/mL)	201,1420 223,104(52,4710)	198,436 220,766 (50,7530)	101,4	95,08 – 108,06
ASC _∞ (ng·h/mL)	207,1585 230,698 (54,2133)	204,0777 227,594 (52,0497)	101,5	95,21 – 108,23
C _{max} (ng/mL)	15,2889 16,395(37,6950)	16,1090 17,374 (39,4488)	94,9	86,76 – 103,82
T _{max} [§] (h)	5,00 (2,00–8,00)	5,00 (3,00–8,00)		

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après des données mesurées sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
T _{1/2} ^e (h)	12,53 (28,3946)	12,75 (31,3583)		

* Mylan-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) en capsule à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

† Flomax® (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd./Ltée, acheté au Canada)

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

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

Administration avec des aliments

Une étude de biodisponibilité comparant la tamsulosine en capsule dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) et Flomax® en capsule dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd./Ltée) a été menée auprès de 42 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun.

Les données comparatives sur la biodisponibilité sont résumées ci-dessous.

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après des données mesurées sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC ₇₂ (ng·h/mL)	196,127 222,074 (51,42)	177,507 200,212 (50,86)	110,5	105,26 – 116,58
ASC _∞ (ng·h/mL)	209,577 236,938 (52,51)	188,198 212,555 (52,68)	111,5	105,66 – 117,43
C _{max} (ng/mL)	10,282 (40,20)	9,288 (37,41)	109,7	102,20 – 119,21
T _{max} [§] (h)	9,00 (3,00–24,00)	9,00 (3,00–24,00)		

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après des données mesurées sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
T _{1/2} € (h)	12,93 (25,4)	12,56 (18,50)		

* Mylan-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) en capsule à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

† Flomax® (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd./Ltée, acheté au Canada)

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

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

État d'équilibre

Une étude de biodisponibilité comparant le chlorhydrate de tamsulosine en capsule dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) et Flomax® en capsule dosée à 0,4 mg (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd./Ltée) a été menée auprès de 32 volontaires de sexe masculin en santé et à jeun, à l'état d'équilibre.

Les données comparatives sur la biodisponibilité sont résumées ci-dessous.

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après des données mesurées sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _{tau} (ng·h/mL)	216,074 230,329 (37,203)	219,296 234,807 (38,361)	98,5	95,1 – 102,1
C _{max} (ng/mL)	18,554 19,323 (28,304)	19,628 20,589 (31,162)	94,5	89,80-99,50
C _{min} (ng/mL)	4,073 4,46 (57,054)	4,071 4,42 (53,960)	100,0	92,40-108,30
T _{max} § (h)	5,00 (2,00 – 7,00)	5,00 (3,00 – 9,00)		
FL ¶ (%)	166,5 (34,,2891)	174,9 (29,4821)		

* Mylan-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) en capsule à libération prolongée dosée à 0,4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

† Flomax® (Boehringer Ingelheim, Canada), acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse, mutagenèse et effet sur la fertilité

L'administration de doses allant jusqu'à 43 mg/kg/jour chez le rat et à 52 mg/kg/jour chez la rate n'a provoqué aucune augmentation de l'incidence des tumeurs, à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence des fibroadénomes des glandes mammaires chez les rates recevant des doses égales ou supérieures à 5,4 mg/kg ($p < 0,015$). Les doses de tamsulosine les plus fortes évaluées au cours de l'étude sur le pouvoir cancérogène de la tamsulosine chez le rat ont entraîné une exposition générale (ASC) au médicament 3 fois plus élevée que celle chez l'humain recevant la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

Chez la souris, des doses atteignant 127 mg/kg/jour (chez le mâle) et 158 mg/kg/jour (chez la femelle) ont été administrées. Aucune tumeur importante n'a été décelée chez les souris mâles. Chez les femelles ayant reçu pendant 2 ans les deux doses les plus fortes, soit 45 et 158 mg/kg/jour, on a observé une augmentation significative sur le plan statistique de l'incidence des fibroadénomes des glandes mammaires ($p < 0,0001$) et des adénocarcinomes ($p < 0,0075$). Les doses de tamsulosine les plus fortes évaluées au cours de l'étude sur le pouvoir cancérogène de la tamsulosine chez la souris ont entraîné une exposition générale (ASC) au médicament 8 fois plus élevée que celle chez l'humain recevant la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

L'incidence accrue de néoplasmes mammaires chez la rate et la souris femelle était considérée comme secondaire à l'hyperprolactinémie causée par la tamsulosine. On ignore si le chlorhydrate de tamsulosine augmente la prolactinémie chez l'humain. On ignore également si les constatations relatives à l'incidence des tumeurs endocrines à médiation prolactinique chez les rongeurs sont pertinentes en ce qui concerne le risque chez l'humain.

Aucun pouvoir mutagène n'a été associé à la tamsulosine au cours des tests de mutagénicité effectués *in vitro*, comme le test des mutations réverses d'Ames, le test du lymphome de la souris visant à mettre en évidence une mutation sur le locus de la thymidine kinase et les tests d'aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes de hamster chinois ou des lymphocytes humains. Au chapitre des épreuves *in vivo*, l'échange des chromatides sœurs et le test du micronoyau chez la souris n'ont permis d'observer aucun effet mutagène.

Des études menées chez le rat ont révélé une diminution importante de la fertilité chez les mâles ayant reçu 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 recevant la dose thérapeutique

maximale). On considère que le mécanisme à l'origine de la baisse de fertilité chez le rat mâle serait la formation d'un bouchon vaginal causée par le composé, peut-être en raison d'une modification de la concentration du sperme ou d'un trouble de l'éjaculation. Les effets sur la fertilité étaient réversibles, une amélioration étant observée après 3 jours chez les rats ayant reçu une dose unique et après 4 semaines chez ceux ayant reçu des doses multiples. Les effets sur la fertilité des mâles ont complètement disparu dans un délai de 9 semaines suivant l'interruption de l'administration de doses multiples. Des doses multiples de tamsulosine à raison de 10 et de 100 mg/kg/jour (1/5 et 16 fois l'exposition prévue [ASC] chez l'humain) n'ont pas altéré de façon importante la fertilité des rats mâles. Les effets de la tamsulosine sur la numération et la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

Des études menées chez la rate ont révélé une baisse considérable 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 la fertilité après l'administration d'une dose unique était 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 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. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Monographie de produit, Flomax®, date de préparation : le 28 mai 1998, date de révision : le 20 décembre 2005, numéro de contrôle 101886.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-TAMSULOSIN. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-TAMSULOSIN parce que vous êtes atteint d'un trouble médical appelé hypertrophie bénigne de la prostate ou HBP. Cette affection ne touche que les hommes.

MYLAN-TAMSULOSIN est destiné aux hommes seulement.

Qu'est-ce que l'HBP?

L'HBP est une augmentation du volume de la prostate. La plupart des hommes âgés de plus de 50 ans sont atteints de ce trouble. La prostate est située sous la vessie. À mesure que la prostate augmente de volume, elle peut gêner l'émission d'urine, ce qui peut entraîner les symptômes suivants :

- jet d'urine faible;
- sensation de ne pas avoir complètement vidé sa vessie après avoir fini d'uriner;
- obligation de faire un effort pour commencer à uriner;
- uriner en s'interrompant et en recommençant plusieurs fois;
- besoin d'uriner de nouveau moins de 2 heures après la dernière miction;
- difficulté à retenir son besoin d'uriner;
- réveils fréquents provoqués par l'envie d'uriner.

Effets de ce médicament :

MYLAN-TAMSULOSIN agit en relâchant les muscles de la prostate et du col de la vessie à l'endroit de l'obstruction, ce qui facilite l'émission d'urine et atténue les symptômes d'HBP.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-TAMSULOSIN si vous êtes allergique à la tamsulosine ou à tout ingrédient de la préparation de MYLAN-TAMSULOSIN à libération prolongée (voir la rubrique Ingrédients non médicinaux importants ci-dessous).

Ingrédients médicinaux :

chlorhydrate de tamsulosine

Ingrédients non médicinaux importants :

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : carmin d'indigo, cellulose microcristalline (grade 101), citrate d'éthyle,

copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) en dispersion à 30 % (contient du polysorbate 80 et du sulfate sodique de lauryle), dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, talc.

L'encre d'impression de la capsule contient les ingrédients suivants (en ordre alphabétique) : alcool butylique, alcool déshydraté, gomme laque, hydroxyde d'ammonium fort, hydroxyde de potassium, isopropanol, oxyde de fer noir, propylèneglycol.

Formes posologiques :

Capsule à libération prolongée. Chaque capsule contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre MYLAN-TAMSULOSIN, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous êtes sujet à des pertes de conscience en raison d'une baisse de tension artérielle;
- si vous êtes atteint de troubles graves du foie;
- si vous avez des troubles rénaux;
- si vous êtes atteint d'un cancer de la prostate ou l'avez déjà été.

Ce qu'il faut savoir lorsqu'on prend MYLAN-TAMSULOSIN :

Vous devez consulter régulièrement votre médecin. Lorsque vous prenez MYLAN-TAMSULOSIN, vous devez vous faire examiner régulièrement. Suivez les conseils de votre médecin quant à la fréquence des consultations. Si vous devez subir une intervention chirurgicale oculaire en raison d'une opacification du cristallin (cataracte), faites savoir à votre ophtalmologiste que vous prenez ou avez déjà pris MYLAN-TAMSULOSIN. Celui-ci prendra les précautions nécessaires en ce qui a trait à l'administration des médicaments et à l'utilisation des techniques opératoires. Demandez à votre médecin si vous devriez interrompre temporairement votre traitement à MYLAN-TAMSULOSIN avant de subir une intervention chirurgicale en raison d'une opacification du cristallin.

Vous devez éviter de conduire ou d'effectuer des tâches dangereuses dans les 12 heures suivant la prise de la dose initiale du médicament ou une augmentation de la dose prescrite par votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec MYLAN-TAMSULOSIN comprennent la warfarine, la cimétidine et les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques (alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine).

Informez votre médecin et votre pharmacien des médicaments sur ordonnance et en vente libre que vous prenez, y compris les vitamines, les suppléments alimentaires et les produits à base d'herbes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne donnez MYLAN-TAMSULOSIN à personne d'autre; ce médicament a été prescrit seulement pour vous.

Dose habituelle :

La dose de MYLAN-TAMSULOSIN recommandée est de 0,4 mg une fois par jour.

Suivez les conseils de votre médecin sur la façon de prendre MYLAN-TAMSULOSIN. Vous devez le prendre environ 30 minutes après le même repas chaque jour.

Si vous avez cessé de prendre votre médicament pendant plusieurs jours ou plus longtemps, recommencez le traitement en prenant une capsule par jour, après avoir consulté votre médecin.

Vous ne devez pas écraser, mâcher ni ouvrir les capsules de MYLAN-TAMSULOSIN à libération prolongée. Ces capsules sont spécialement formulées pour contrôler la libération du chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation sanguine.

Surdose :

Vous devez prendre MYLAN-TAMSULOSIN tel que prescrit par votre médecin. Si vous croyez avoir pris un trop grand nombre de capsules, consultez votre médecin.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Cependant, si l'heure de la dose suivante approche, ne prenez pas la dose oubliée et recommencez la prise régulière du médicament. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les autres médicaments délivrés sur ordonnance, MYLAN-TAMSULOSIN peut causer des effets secondaires. MYLAN-TAMSULOSIN peut entraîner les effets secondaires suivants : étourdissements, faiblesse ou diminution des forces (asthénie), maux de tête, écoulement nasal, palpitations cardiaques (sensation d'accélération des battements cardiaques), troubles d'éjaculation, nausées, diarrhée, vomissements, constipation, éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire. Dans certains cas, les effets secondaires peuvent s'atténuer ou disparaître pendant la poursuite du traitement à MYLAN-TAMSULOSIN.

Certains hommes peuvent manifester des étourdissements ou une perte de conscience causés par une baisse de la tension artérielle après la prise de MYLAN-TAMSULOSIN. Bien qu'il soit peu probable que vous présentiez ces symptômes, vous devriez éviter de conduire ou d'effectuer des tâches dangereuses dans les 12 heures suivant la prise de la dose initiale du médicament ou une augmentation de la dose prescrite par votre médecin.

Dans des cas extrêmement rares, MYLAN-TAMSULOSIN en capsule et des médicaments similaires ont provoqué une érection du pénis prolongée et douloureuse que ne peuvent soulager ni les

rapports sexuels ni la masturbation. Si elle n'est pas traitée, cette affection peut entraîner une incapacité permanente à avoir une érection. Si vous croyez manifester ces symptômes, téléphonez à votre médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus tôt possible.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale oculaire en raison d'une opacification du cristallin (cataracte) et que vous prenez ou avez déjà pris MYLAN-TAMSULOSIN, informez-en votre chirurgien. MYLAN-TAMSULOSIN peut entraîner une dilatation inadéquate de la pupille et l'iris (la partie ronde et colorée de l'œil) pourrait devenir flasque pendant l'intervention. S'il est averti à l'avance que vous prenez MYLAN-TAMSULOSIN, le chirurgien utilisera une technique opératoire légèrement différente qui facilitera l'intervention.

Vous devriez discuter des effets secondaires de MYLAN-TAMSULOSIN avec votre médecin avant de commencer à prendre le médicament et à tout moment où vous croyez manifester un effet secondaire.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Étourdissements / Sensation d'étourdissement en se levant		√	
	Anomalie de l'éjaculation		√	
Peu fréquent	Céphalée		√	
	Palpitations cardiaques		√	
	Faiblesse / diminution des forces (asthénie)		√	
	Démangeaisons			√
Grave et rare	Urticaire			√
	Perte de conscience			√
	Enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds (œdème de Quincke).			√
Très rare	Érection du pénis prolongée et douloureuse			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de MYLAN-TAMSULOSIN,

veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 C).

Garder MYLAN-TAMSULOSIN et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

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, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire, Mylan Pharmaceuticals ULC, au : 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été rédigé par :
Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Toronto, Ontario
M8Z 2S6

Date de rédaction : Le 3 juin 2009