

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pratio-TAMSULOSIN

(chlorhydrate de tamsulosine)

Capsules à libération prolongée de 0,4 mg

Antagoniste sélectif des récepteurs α_{1A} adrénergiques de la prostate

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada, M1B 2K9

Date de rédaction :

29 avril 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 163889

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	14
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr ratio-TAMSULOSIN
chlorhydrate de tamsulosine
Capsules à libération prolongée de 0,4 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste sélectif des récepteurs α_{1A} adrénergiques de la prostate

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 Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ratio-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 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 :

Le chlorhydrate de tamsulosine en capsules à libération prolongée n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

ratio-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 ratio-TAMSULOSIN, y compris un œdème de Quincke d'origine médicamenteuse. Pour la liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme c'est le cas avec tous les antagonistes des récepteurs alpha₁-adrénergiques, une diminution de la tension artérielle peut survenir chez certaines personnes durant le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée. Cet effet peut, dans de rares cas, entraîner une syncope. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (étourdissements, faiblesse), le patient devrait s'asseoir ou s'étendre jusqu'à ce que les symptômes s'estompent.

Les patients qui amorcent un traitement par la tamsulosine devraient éviter les situations où une syncope pourrait causer des blessures (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Généralités

Le 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.

Hypotension orthostatique

Bien que la syncope soit le plus grave des symptômes orthostatiques que puissent provoquer les antagonistes des récepteurs alpha₁-adrénergiques, d'autres symptômes peuvent également survenir (étourdissements et hypotension orthostatique). Dans les deux études américaines (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 de la tamsulosine.

Parmi les 2102 patients ayant pris part aux études cliniques contrôlées par placebo 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 %, des étourdissements et 0,7 %, 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 être traités avec prudence.

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 la tamsulosine.

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. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la tamsulosine chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique

légère ou modérée.

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, 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 la tamsulosine, a été signalée dans le cadre de la surveillance après commercialisation. À ce jour, la plupart des cas se sont produits chez des patients qui avaient pris de la tamsulosine, mais dans d'autres, le traitement avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart des cas, le traitement par la 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 la fin du traitement. 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 viscoélastiques. Les bienfaits de l'interruption de l'administration de la tamsulosine ou d'autres α_1 -bloquants avant la chirurgie de la cataracte n'ont pas été établis.

Populations particulières

Grossesse : L'emploi de la tamsulosine à libération prolongée n'est pas indiqué chez la femme. L'administration de doses respectives de 300 mg/kg et de 50 mg/kg de tamsulosine à des rates et des lapines gravides (soit 30 000 et 5000 fois plus que la dose prévue chez l'humain) dans les études animales n'a pas eu d'effet nuisible sur le fœtus. Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la tamsulosine chez des femmes enceintes; par conséquent, le risque possible associé à l'utilisation de la tamsulosine durant la grossesse chez l'humain est inconnu.

Allaitement :

L'emploi de la tamsulosine n'est pas indiqué chez la femme.

Enfants :

L'emploi de la tamsulosine à libération prolongée n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a réalisé aucune étude pharmacocinétique comportant l'administration de tamsulosine à des personnes âgées. Des études croisées sur l'exposition globale (ASC) à la tamsulosine en capsules et sur la demi-vie de cet agent indiquent que l'élimination du composé peut prendre un peu plus de temps chez les hommes âgés que chez les jeunes hommes en bonne santé. Néanmoins, la tamsulosine en capsules 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.

Influence du sexe :

L'emploi de la tamsulosine à libération prolongée 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 :

Il n'y a pas d'interaction connue entre la tamsulosine et les résultats des épreuves de laboratoire. La tamsulosine a pu être administrée jusqu'à 3 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 informés de ne pas ouvrir, ni mâcher ou écraser les capsules de tamsulosine à libération prolongée, car elles sont spécialement conçues pour libérer le chlorhydrate de tamsulosine graduellement dans la circulation sanguine.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée sur la prise de tamsulosine à libération prolongée et la capacité de conduire des véhicules ou de faire fonctionner des machines. On devrait cependant aviser les patients qu'en raison du risque d'étourdissements causés par la tamsulosine à libération prolongée, 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.

Les patients doivent être avertis de la possibilité de priapisme consécutif à l'emploi de tamsulosine à libération prolongée 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

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.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Tableau I : Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients ayant reçu de la tamsulosine ou un placebo durant les études cliniques contrôlées par placebo de courte durée menées aux É.-U. et en Europea

Système ou appareil/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 %
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 %
Impotence	1,2 %	1,5 %

^a Comprend les effets observés chez les patients ayant reçu 0,1 ou 0,8 mg de tamsulosine par jour.

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 par placebo 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 cliniques contrôlées par placebo de courte durée menées aux É.-U. et en Europe^a

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 ^b	0,6 %	0 %

^a Comprend les effets observés chez les patients ayant reçu 0,1 ou 0,8 mg de tamsulosine par jour.

^b 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; cet effet s'est manifesté chez 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 aux fréquences suivantes :

> 1 % ET < 10 % :

Troubles du système nerveux : étourdissements

> 0,1 % ET < 1 % :

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, nausées et vomissements

Troubles d'ordre général et réactions au point d'administration : asthénie

Troubles du système nerveux : céphalées

Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur : éjaculation anormale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : éruption, prurit, urticaire

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

> 0,01 % ET < 0,1 % :

Syncope, œdème de Quincke

< 0,01 % :

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 alpha₁-adrénergiques, dont la 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 la tamsulosine et les autres bloqueurs alpha-adrénergiques n'ont pas été déterminées, mais comme il pourrait y en avoir, l'administration concomitante de capsules de tamsulosine et d'autres bloqueurs alpha-adrénergiques doit être faite avec prudence.

L'administration de 0,4 mg ou de 0,8 mg 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.

Interactions médicament-médicament

Nifédipine, aténolol, énalapril :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la tamsulosine est administrée 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 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 capsules de tamsulosine et de warfarine doit être faite avec prudence.

Digoxine et théophylline :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la tamsulosine est administrée en concomitance avec de la digoxine ou de la théophylline. En effet, dans le cadre de deux études menées auprès de volontaires sains (10 sujets par étude, âgés de 19 à 39 ans) ayant reçu 0,4 mg/jour 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 la tamsulosine est administrée en concomitance avec du furosémide. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les capsules de tamsulosine à 0,8 mg/jour (à l'état d'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. Les capsules de tamsulosine n'ont 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 de la tamsulosine lors d'un traitement concomitant.

Cimétidine :

Les effets de la cimétidine, administrée à la dose maximale recommandée (400 mg toutes les six heures pendant six jours), sur la pharmacocinétique d'une capsule de tamsulosine à 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 de tamsulosine avec prudence chez les patients qui prennent de la cimétidine, en particulier si la dose dépasse 0,4 mg.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il n'y a pas d'interaction connue entre la tamsulosine et les résultats des épreuves de laboratoire. La tamsulosine a pu être administrée jusqu'à 3 mois durant sans produire d'effet significatif sur l'antigène prostatique spécifique (APS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose de tamsulosine, on peut la prendre plus tard durant la même journée. Si le patient s'aperçoit le lendemain qu'il a oublié de prendre sa dose la journée précédente, il ne doit pas doubler la dose, mais reprendre l'horaire posologique régulier.

Administration

La dose de tamsulosine devrait être prise environ une demi-heure après le même repas chaque jour.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Si un surdosage de tamsulosine (chlorhydrate de tamsulosine) à libération prolongée 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 surdosage aigu avec 5 mg de chlorhydrate de tamsulosine a été rapporté. Une hypotension aiguë (tension artérielle systolique de 70 mmHg), des vomissements et de la diarrhée ont été observés et traités à l'aide d'une réhydratation, et le patient a reçu son congé de l'hôpital la même journée. 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. On a jugé qu'il s'agissait d'une céphalée grave, probablement causée par le médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La tamsulosine (chlorhydrate de tamsulosine) est un bloqueur des récepteurs α_1 -adrénergiques ayant une affinité pour les récepteurs α_1 de la prostate humaine. On a identifié au moins trois sous-types de récepteurs α_1 -adrénergiques 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 comprend 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 est assuré par la stimulation, par le système nerveux sympathique, des récepteurs

alpha₁-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.

La tamsulosine à libération prolongée (chlorhydrate de tamsulosine) n'est pas destinée au traitement de l'hypertension.

Pharmacocinétique

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

Absorption

La tamsulosine est presque totalement (> 90 %) absorbée 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 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 tamsulosine à jeun plutôt qu'avec des 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 ne varient pas, que le petit déjeuner soit 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 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.

¹Médiane.

Distribution

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'état d'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 que 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.

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.

Excrétion : La tamsulosine est éliminée lentement chez l'être humain, sa clairance totale étant relativement faible (2,88 L/h). La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de tamsulosine, 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 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 : L'emploi de la tamsulosine n'est pas indiqué chez les enfants. La pharmacocinétique de la tamsulosine n'a pas été évaluée chez ceux-ci.

Personnes âgées : On n'a réalisé aucune étude pharmacocinétique comportant l'administration de tamsulosine à libération prolongée à des personnes âgées. Des études croisées sur l'exposition globale (ASC) à la tamsulosine en capsules et sur la demi-vie de cet agent indiquent que l'élimination

du composé peut prendre un peu plus de temps chez les hommes âgés que chez les jeunes hommes en bonne santé. Néanmoins, la tamsulosine en capsules 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.

Influence du sexe : L'emploi de la tamsulosine à libération prolongée n'est pas indiqué chez les femmes. La pharmacocinétique de la tamsulosine n'a pas été évaluée chez celles-ci.

Insuffisance hépatique : On a comparé la pharmacocinétique de la tamsulosine chez des patients atteints de dysfonction hépatique (n = 8) et 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 la tamsulosine chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée.

Insuffisance rénale : On a comparé la pharmacocinétique de la tamsulosine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 6) ou grave (n = 6), et 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 la tamsulosine 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).

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ratio-TAMSULOSIN (chlorhydrate de tamsulosine) à libération prolongée est offert en capsules en gélatine dure composées d'un corps orange et d'une coiffe vert olive, et comportant une ligne noire sur chaque extrémité, ainsi que l'inscription « TSL 0.4 » imprimée à l'encre noire sur la coiffe. Présenté en flacons de 100 ou 500 capsules, et en plaquettes alvéolées de 30 capsules.

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

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique (polysorbate 80, laurylsulfate de sodium) et talc. Constitution des capsules : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge. Contenu de l'encre pour l'impression des capsules : antimousse, gomme laque, lécithine de soya, oxyde de fer noir.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

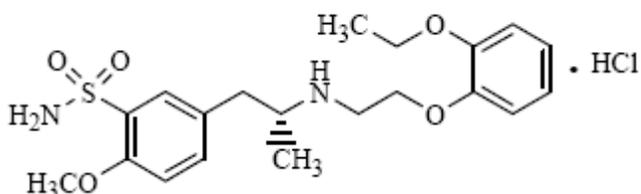
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de tamsulosine

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

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

Formule développée :



Description :

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 le méthanol, assez soluble dans l'acide acétique et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Des études de bioéquivalence ont été menées en vue de comparer Flomax[®] (Boehringer Ingelheim, Canada) et ratio-TAMSULOSIN. Les résultats de ces études, qui étaient concluants, sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Étude à dose unique chez des sujets à jeun

Une étude bilatérale croisée à double insu et à répartition aléatoire menée en vue de comparer la biodisponibilité d'une capsule ratio-TAMSULOSIN à 0,4 mg à celle d'une capsule Flomax[®] (Boehringer Ingelheim, Canada) à 0,4 mg chez des hommes en bonne santé soumis à un jeûne (n = 28; âge = 18 à 55 ans) a démontré la bioéquivalence de ces deux produits.

<p>Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>

Paramètre	Produit à l'essai* ratio-TAMSULOSIN	Produit de référence† Flomax [®]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASCT (pg·h/mL)	207853,76 226716,73 (37,87)	216440,38 237186,15 (40,59)	96,03	91,35-100,96
ASCI (pg·h/mL)	217340,28 239392,32 (40,90)	223905,23 246964,06 (42,49)	97,07	92,30-102,08
C _{MAX} (pg/mL)	15844,84 16810,93 (30,57)	17551,24 18319,33 (27,25)	90,28	84,74-96,18
T _{MAX} [§] (h)	5,24 (34,59)	4,83 (23,97)		
T _{1/2} [§] (h)	12,30 (36,51)	11,94 (23,10)		

* Capsules ratio-TAMSULOSIN (capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée) de ratiopharm inc.

† Les capsules Flomax[®] sont fabriquées par Boehringer Ingelheim Canada, et ont été achetées au Canada.

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

Étude à dose unique chez des sujets qui n'étaient pas à jeun

Une étude bilatérale croisée à double insu et à répartition aléatoire menée en vue de comparer la biodisponibilité d'une capsule ratio-TAMSULOSIN à 0,4 mg à celle d'une capsule Flomax[®] (Boehringer Ingelheim, Canada) à 0,4 mg chez des hommes en bonne santé qui n'étaient pas à jeun (n = 26; âge = 18 à 55 ans) a démontré la bioéquivalence de ces deux produits.

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Produit à l'essai* ratio-TAMSULOSIN	Produit de référence† Flomax[®]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg/h/mL)	178629,54 199868,74 (49,59)	176939,95 197812,67 (48,59)	100,95	95,27-106,98
ASC _I (pg/h/mL)	186899,66 211647,44 (53,13)	185069,27 211628,51 (55,81)	100,99	95,17-107,16
C _{MAX} (pg/mL)	9644,15 10405,19 (38,82)	9889,42 10521,57 (33,91)	97,52	89,30-106,50
T _{MAX} [§] (h)	8,79 (45,25)	9,13 (44,11)		
T _½ [§] (h)	11,66 (21,48)	11,65 (34,59)		

* Capsules ratio-TAMSULOSIN (capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée) de ratiopharm inc.

† Les capsules Flomax[®] sont fabriquées par Boehringer Ingelheim Canada, et ont été achetées au Canada.

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

Étude à doses multiples chez des sujets à jeun (7 jours)

Une étude bilatérale croisée à double insu et à répartition aléatoire a été menée en vue de comparer la biodisponibilité des capsules ratio-TAMSULOSIN à celle des capsules Flomax[®] (Boehringer Ingelheim, Canada) chez des hommes en bonne santé et à jeun ayant reçu 1 capsule de 0,4 mg par jour pendant 7 jours consécutifs (n = 26; âge = 18 à 55 ans). Les résultats de cette étude ont démontré la bioéquivalence de ces deux produits.

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai* ratio-TAMSULOSIN	Produit de référence† Flomax[®]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{tau} (pg·h/mL)	192272,18 212874,51 (44,74)	190123,03 213653,55 (45,37)	101,13	93,97-108,84
C _{MAX} (pg/mL)	18732,87 20470,43 (42,92)	19707,90 21678,58 (43,48)	95,05	87,35-103,43
C _{MIN} (pg/mL)	3078,07 3686,66 (62,43)	2967,09 3563,60 (61,52)	103,74	93,88-114,63
T _{MAX} [§] *(h)	4,79 (18,48)	4,65 (20,36)		

* Capsules ratio-TAMSULOSIN (capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée) de ratiopharm inc.

† Les capsules Flomax[®] sont fabriquées par Boehringer Ingelheim Canada, et ont été achetées au Canada.

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

Ces études ont démontré la bioéquivalence de ratio-TAMSULOSIN et de Flomax[®].

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 tamsulosine une fois par jour et 491 ayant reçu 0,8 mg une fois par jour, les 802 restants servant de témoins. Ces études appuient l'administration de tamsulosine à raison de 0,4 mg ou de 0,8 mg une fois par jour.

La tamsulosine a été largement évaluée 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 des 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 où elle devait être minimale (estimé à 24 à 27 heures après l'administration) 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 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 IV : 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[†]				
Tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	19,9 n = 247	-9,6* n = 237	9,57 n = 247	1,78* n = 247
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[‡]				
Tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	18,2 n = 244	-5,8* n = 238	9,96 n = 244	1,79* n = 237
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

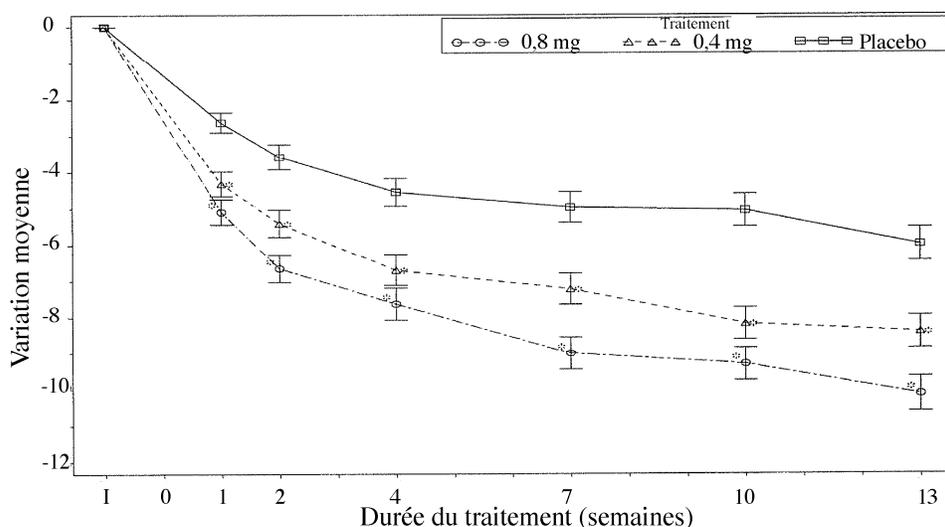
* Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p : \leq 0,050$; procédure de Bonferroni-Holm).

† 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 IV). 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 ($p \leq 0,050$).

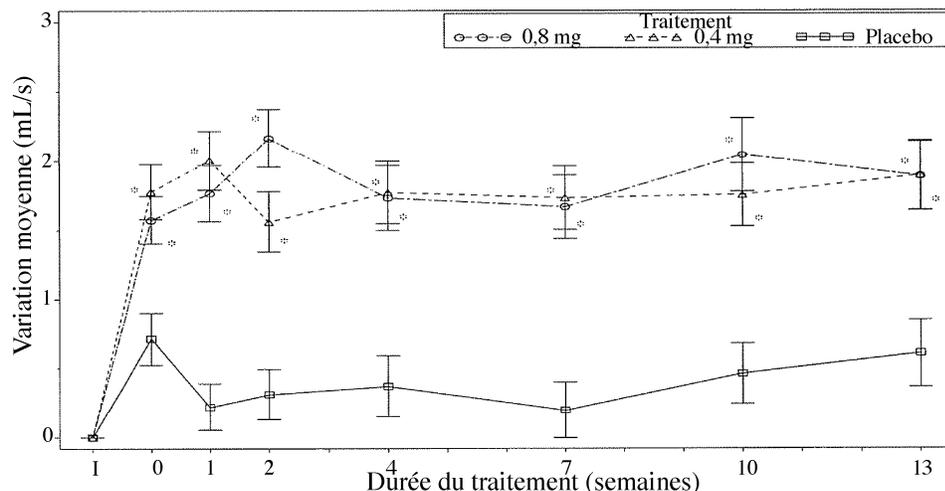
I = Valeur initiale mesurée environ une semaine avant la première dose, à la semaine 0 du traitement à double insu.

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 tamsulosine, le débit urinaire de pointe des patients accusait une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,050$) (figure 2). Cette amélioration a également été observée pendant toute la durée des études cliniques chez les patients des deux groupes de traitement (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 ($p \leq 0,050$) de leurs symptômes entre le début et la fin de l'étude. Par contre, l'analyse des effets du 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 tamsulosine une fois par jour n'entraîne aucune baisse cliniquement significative de la tension artérielle (tableau V). Une absence d'effet hypotenseur similaire a également été constatée chez des patients dont les chiffres tensionnels étaient maîtrisés (tension diastolique initiale < 90 mmHg).

Tableau V : 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 ($P_{\text{dernière visite}} - P_{\text{initiale}}$)	n	Tension initiale moyenne	Variation moyenne ($P_{\text{dernière visite}} - P_{\text{initiale}}$)
Tension systolique (mmHg)	Tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	170	127	-1,9	40	146	-10,2
	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)	Tamsulosine 0,8 mg une fois par jour	170	80	0,1	40	96	-8,5
	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 de la 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 de la 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

Carcinogénèse, mutagenèse et effets sur la fécondité

Chez le rat, l'administration de doses atteignant 43 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles) n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des tumeurs, exception faite d'une légère augmentation de la fréquence des fibroadénomes des glandes mammaires chez les rates qui recevaient $\geq 5,4$ mg/kg ($p < 0,015$). 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 de 0,8 mg/jour.

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 par les deux doses les plus élevées, soit 45 mg/kg/jour et 158 mg/kg/jour.

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 la tamsulosine entraîne une augmentation des taux de prolactine chez l'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) dans le cadre de l'évaluation du risque associé à l'emploi de la tamsulosine chez l'humain.

Le pouvoir mutagène de la tamsulosine a été étudié *in vitro* au moyen du test d'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 0,8 mg/jour chez l'humain). On croit que cette diminution de la fécondité chez le mâle est attribuable à 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'humain) 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 alpha, 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 [3 H]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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ratio-TAMSULOSIN**
chlorhydrate de tamsulosine
capsules à libération prolongée de 0,4 mg

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 **ratio-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 **ratio-TAMSULOSIN**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce dépliant avant de commencer à prendre **ratio-TAMSULOSIN** (chlorhydrate de tamsulosine). Relisez-le également chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Les effets de ce médicament :

ratio-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.

Ce qu'est l'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. L'augmentation de la taille de la prostate peut graduellement restreindre l'écoulement de l'urine, ce qui peut entraîner les symptômes suivants :

- 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 au moment d'uriner;
- 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 circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ratio-TAMSULOSIN 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. Une hypersensibilité peut se manifester sous forme d'une enflure

locale soudaine des tissus mous (p. ex., la gorge ou la langue), une difficulté à respirer et/ou des démangeaisons et une éruption cutanée (œdème de Quincke).

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de tamsulosine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique (polysorbate 80 et laurylsulfate de sodium) et talc. Constitution des capsules : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge. Contenu de l'encre pour l'impression des capsules : antimousse, gomme laque, lécithine de soya et oxyde de fer noir.

Les formes pharmaceutiques sont :

Capsules à libération prolongée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dans de rares cas, comme avec tout autre produit médicinal du même type, un évanouissement peut se produire avec l'emploi de ratio-TAMSULOSIN. Aux premiers signes d'étourdissements ou de faiblesse, vous devez vous asseoir ou vous coucher jusqu'à ce que les symptômes s'estompent.

L'utilisation de **ratio-TAMSULOSIN** n'est pas indiquée chez les femmes et les enfants.

AVANT de prendre **ratio-TAMSULOSIN**, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes hépatiques (du foie) graves;
- vous vous évanouissez en raison d'une baisse de la tension artérielle lorsque vous changez de position (en vous assoyant ou en vous levant);
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez déjà pris **ratio-TAMSULOSIN** et vous ne vous êtes pas senti bien;
- vous devez conduire un véhicule, faire fonctionner des machines ou effectuer des tâches potentiellement dangereuses.

Vous devez voir votre médecin régulièrement. Vous devez subir des examens de santé périodiques tant et aussi longtemps que vous prenez **ratio-TAMSULOSIN**. 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 **ratio-TAMSULOSIN**. 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

L'emploi de **ratio-TAMSULOSIN** avec d'autres médicaments appartenant à la même classe (inhibiteurs des récepteurs alpha-adrénergiques) peut entraîner une baisse non voulue de la tension

artérielle.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment de la cimétidine ou d'autres médicaments, y compris les médicaments que vous vous êtes procurés en vente libre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez les directives de votre médecin en ce qui a trait à la prise de **ratio-TAMSULOSIN**. Vous devriez prendre une capsule (0,4 mg) par jour, environ 30 minutes après le même repas de la journée.

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 **ratio-TAMSULOSIN**) de façon régulière dans la circulation sanguine.

Ce médicament a été prescrit à vous seul; ne donnez pas **ratio-TAMSULOSIN** à une autre personne.

Si vous interrompez votre traitement pendant quelques jours ou plus longtemps, consultez votre médecin avant de le reprendre.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

La prise d'une trop grande quantité de capsules **ratio-TAMSULOSIN** peut causer une chute de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque avec une sensation d'évanouissement. Par conséquent, si vous avez pris trop de capsules **ratio-TAMSULOSIN** à la fois, consultez sans tarder votre médecin.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament prescrit, **ratio-TAMSULOSIN** peut causer des effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, mentionnons les suivants :

Effets secondaires courants (1 à 10 %) :

Étourdissements, plus particulièrement en se levant après avoir été en position assise ou couchée.

ratio-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 d'effectuer des tâches dangereuses pendant les 12 heures suivant la prise de la dose initiale.

Effets secondaires peu courants (0,1 à 1 %) :

Mal de tête, palpitations (sensation de battements du cœur plus rapides et parfois plus vigoureux), baisse de la tension artérielle, par exemple lorsque vous vous levez subitement après avoir été assis ou couché, parfois accompagnée d'étourdissements; écoulement nasal au congestion (rhinite), diarrhée, malaise et vomissements, constipation, faiblesse (asthénie), éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire; éjaculation anormale (c'est-à-dire que le sperme n'est pas éjaculé par l'urètre et se retrouve dans la vessie). Ce phénomène est inoffensif.

Effets secondaires rares (0,01 à 0,1 %) :

Dans de rares cas, et comme avec tout autre produit médicinal du genre, un évanouissement peut se produire avec l'emploi de **ratio-TAMSULOSIN**. Aux premiers signes d'étourdissement ou de faiblesse, vous devriez vous asseoir ou vous coucher jusqu'à ce que les symptômes s'estompent.

Réaction allergique (œdème de Quincke) – les symptômes comprennent enflure locale soudaine des tissus mous (p. ex., la gorge ou la langue), difficulté à respirer et/ou démangeaisons et éruption cutanée. Si vous soupçonnez de tels symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin ou vous rendre à l'urgence le plus tôt possible.

Effets secondaires très rares (0,01 %) :

Priapisme (érection du pénis involontaire, prolongée et douloureuse nécessitant un traitement médical immédiat).

On a signalé des cas d'érection prolongée et douloureuse, causés par **ratio-TAMSULOSIN** ou d'autres médicaments semblables, que ni les rapports sexuels ni la masturbation ne peuvent soulager. S'il n'est pas traité, ce problème 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 **ratio-TAMSULOSIN**, il est possible que votre pupille ne se dilate pas adéquatement et que l'iris (la partie circulaire colorée de l'œil) devienne flasque durant la chirurgie.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de ratio-TAMSULOSIN, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien pour qu'il soit pris en charge adéquatement.

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Étourdissements, plus particulièrement en se levant après avoir été assis ou couché	√	
Peu fréquent	Palpitations (sensation de battements du cœur plus rapides et parfois plus vigoureux)	√	
	Éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire		√
	Baisse de la tension artérielle, par exemple lorsque vous vous levez subitement après avoir été assis ou couché, parfois accompagnée d'étourdissements	√	
Rare	Évanouissement		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
	*Enflure locale soudaine des tissus mous (p. ex., la gorge ou la langue), difficulté à respirer et/ou démangeaisons et éruption cutanée (œdème de Quincke)		√
Très rare	* Priapisme (érection involontaire, douloureuse et prolongée)		√

* Si vous soupçonnez de tels symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin ou vous rendre à l'urgence le plus tôt possible.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Comme tous les médicaments, il faut garder ratio-TAMSULOSIN 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 au 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 0701E
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 au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, communiquez 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 1255005 (anglais)

1 (877) 777-9117 (français)

ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 29 avril 2013