

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr} **Sandoz Tamsulosin CR**

Comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine

Comprimés de 0,4 mg à libération contrôlée, orale

Antagoniste sélectif des
sous-types des récepteurs $\alpha_{1a/1d}$ -adrénergiques
de la prostate et de la vessie

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
27 novembre 2019

Date de révision :
24 Juillet 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283778

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)

07/2024

TABLES DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLES DES MATIÈRES..... 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants (<16 ans) :..... 4

1.2 Personnes âgées:..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS..... 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques..... 5

4.4 Administration..... 5

4.5 Dose omise 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières..... 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent : 10

7.1.3 Enfants..... 11

7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES..... 11

8.1 Aperçu des effets indésirables..... 11

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... 11

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamique.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES	29
14.1	Essais cliniques par indication.....	29
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	32
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE	36
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	38
	PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Tamsulosin CR (comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée) est indiqué pour :

- le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

1.1 Enfants (<16 ans):

Sandoz Tamsulosin CR n'est pas indiqué chez l'enfant.

L'efficacité de la tamsulosine n'a pas été démontrée chez 161 patients âgés entre 2 et 16 ans présentant une vessie neuropathique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée dans la population pédiatrique (enfants âgés entre 2 et 16 ans) n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées:

Personne âgées (>65 ans) : Il a été démontré que le chlorhydrate de tamsulosine était un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Sandoz Tamsulosin CR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la tamsulosine ou à tout autre ingrédient de la préparation à libération contrôlée de Sandoz Tamsulosin CR, y compris un œdème de Quincke d'origine médicamenteuse. Pour la liste complète, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit.
- Sandoz Tamsulosin CR ne devrait pas être administré aux patients recevant un traitement concomitant par inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole) (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sandoz Tamsulosin CR administré à raison de 0,4 mg une fois par jour est recommandé pour le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associé à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

4.4 Administration

Les comprimés Sandoz Tamsulosin CR devraient être pris à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture. Les comprimés Sandoz Tamsulosin CR doivent être avalés en entier; le fait d'écraser ou de mâcher les comprimés peut perturber la libération contrôlée de l'ingrédient actif.

L'administration de Sandoz Tamsulosin CR en association avec un repas à teneur élevée en gras augmente l'exposition à la tamsulosine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Renseignements au patient (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S](#))

Il faut prévenir les patients qu'ils ne doivent pas écraser ni mâcher les comprimés de Sandoz Tamsulosin CR. Ces comprimés ont été spécialement mis au point pour contrôler la libération de chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation sanguine.

4.5 Dose omise

Si on oublie de prendre une dose de Sandoz Tamsulosin CR, 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.

5 SURDOSAGE

Un surdosage par chlorhydrate de tamsulosine peut entraîner des effets hypotenseurs graves. Des effets hypotenseurs graves ont été observés à différents niveaux de surdosage.

Dans l'éventualité où un surdosage de Sandoz Tamsulosin CR entraînerait des effets hypotenseurs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), les mesures destinées à soutenir l'appareil cardiovasculaire sont de première 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 devrait être envisagée. Si nécessaire, on peut administrer des vasopresseurs, mais il faut alors surveiller la fonction rénale de près et, au besoin, instaurer des mesures de soutien. Les résultats des

épreuves de laboratoire indiquent que la tamsulosine se fixe aux protéines dans une proportion de 94 à 99 %; la dialyse risque donc de n'être d'aucune utilité.

Des mesures, telles que la provocation de vomissements, peuvent être prises pour limiter l'absorption. Si une grande quantité a été ingérée, un lavage gastrique peut être effectué, et du charbon activé et un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium, peuvent être administrés.

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. Chez un patient, on a signalé un surdosage de 30 capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg. Après avoir ingéré les capsules, le patient a manifesté une céphalée considérée comme grave qui était probablement liée au médicament; la céphalée a toutefois disparu le jour même.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre anti-poison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1- Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme Pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération contrôlée / 0,4 mg / correspondant à 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine	butylhydroxytoluène, carmin (E120), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer noir (E172), oxyde de polyéthylène, polyéthylène-glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc

Les comprimés de Sandoz Tamsulosin CR sont bruns, ronds, biconvexes et portent les inscriptions « 0.4 » sur un côté et « SZ » de l'autre côté.

Les comprimés de Sandoz Tamsulosin CR (chlorhydrate de tamsulosine) à 0,4 mg sont fournis en bouteilles de polyéthylène haute densité de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme c'est le cas avec tous les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, une diminution de la tension artérielle peut survenir chez certaines personnes durant le traitement par les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée. 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 Sandoz Tamsulosin CR devraient éviter les situations où une syncope pourrait causer des blessures (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Généralités

Sandoz Tamsulosin CR (chlorhydrate de tamsulosine) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate et l'HBP occasionnent beaucoup de symptômes similaires, et il est fréquent que ces deux maladies soient présentes simultanément. Il importe de bien évaluer l'état du patient afin d'éliminer la possibilité d'un cancer de la prostate.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a pas d'études spécifiques menées sur les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée et la capacité de conduire des véhicules ou de faire fonctionner des machines. On devrait cependant aviser les patients du risque possible d'étourdissement durant la prise de Sandoz Tamsulosin CR, et que les personnes qui doivent conduire, faire fonctionner des machines ou effectuer des tâches dangereuses devraient faire preuve de prudence.

Interactions médicament-médicament

- La tamsulosine est grandement métabolisée, principalement par le CYP3A4 et CYP2D6. Sandoz Tamsulosin CR ne devrait pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex., kétoconazole). De plus, Sandoz Tamsulosin CR devrait être administré avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p.ex., érythromycine), des inhibiteurs puissants (p. ex., paroxétine) ou modérés (p.ex., terbinafine) du CYP2D6 chez les patients connus pour être de faibles métaboliseurs du CYP2D6.

- Sandoz Tamsulosin CR devrait être administré avec prudence en association avec la cimétidine.
- Sandoz Tamsulosin CR ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres agents alpha-bloquants adrénergiques.
- La prudence est de mise lorsque des agents alpha-bloquants adrénergiques, dont le chlorhydrate de tamsulosine, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les alpha-bloquants adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant abaisser la tension artérielle. L'administration concomitante de ces deux classes de médicaments pourrait entraîner une hypotension symptomatique.
- La prudence est de mise à l'administration concomitante de warfarine et de Sandoz Tamsulosin CR.

Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatique

Le traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave doit être envisagé avec prudence car aucune étude n'a été menée auprès de cette population de patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique.

Surveillance et essais de laboratoire

À notre connaissance, l'administration de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée ne modifie les résultats d'aucune épreuve de laboratoire. L'administration de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée pendant une période maximale de 3 mois n'a eu aucun effet significatif sur le taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

Ophthalmologique

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Au cours d'une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome, une variante du syndrome de pupille étroite appelée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire associé au traitement par alpha₁-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, a été rapportée dans le cadre de rapports de pharmacovigilance. La plupart de ces rapports concernaient les patients recevant le chlorhydrate de tamsulosine, mais, dans certains cas, le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart de ces cas, le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie (2 à 14 jours), mais des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été rapportés chez des patients qui ne recevaient plus le chlorhydrate de tamsulosine depuis longtemps. Cette variante du

syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, une myosis peropératoire progressive malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le médecin ophtalmologiste devrait être prêt à apporter des modifications à sa technique opératoire, telles que l'utilisation de rétracteurs d'iris à crochets, d'anneaux de dilatation de l'iris ou de substances visco-élastiques. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après la chirurgie. Le bienfait de l'interruption du traitement par alpha₁-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, avant une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'a pas été établi. Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont également été rapportés chez des patients ayant cessé de prendre de la tamsulosine plus de 2 semaines avant une chirurgie. L'instauration d'un traitement par chlorhydrate de tamsulosine chez des patients devant subir une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'est pas recommandée.

Hypotension orthostatique

Bien que la syncope soit le symptôme orthostatique le plus grave du traitement par antagonistes des récepteurs alpha₁-adrénergiques, d'autres symptômes peuvent survenir (étourdissements et hypotension orthostatique). Lors d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de patients de sexe masculin recevant une dose unique quotidienne de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg à libération contrôlée (n=350) ou un placebo (n=356), on a surveillé la tension artérielle en position couchée et en position debout pendant la période de traitement de 12 semaines. On a observé une légère diminution, non significative sur le plan clinique, de la TA systolique/diastolique moyenne en position couchée et en position debout par rapport à la valeur de départ dans les deux groupes de traitement; la diminution de la TA par rapport à la valeur de départ dans le groupe de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée (< 2 mmHg) était comparable à celle observée dans le groupe placebo (< 1,5 mmHg). Il n'y avait aucun cas d'hypotension orthostatique ni de syncope dans les groupes de traitement.

Dans les cas où l'hypotension orthostatique peut être dangereuse en raison de l'emploi occupé par le patient, le traitement incite davantage à la prudence.

Advenant une chute de tension, le patient doit s'allonger. Si cette mesure est insuffisante, on peut injecter des liquides par voie intraveineuse afin d'augmenter la volémie ou administrer un vasopresseur. Une hypotension passagère ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement par Sandoz Tamsulosin CR.

Rénal

La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min) étant donné que ce type de patients n'a pas fait l'objet d'études.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fonction sexuelle**

Des troubles de l'éjaculation ont été observés durant des études cliniques de courte et de longue durée avec la tamsulosine (voir [8.2 Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques](#)). Des cas de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'éjaculation sèche ont été rapportés durant la surveillance post-commercialisation.

Les patients devraient être informés du risque de priapisme associé au traitement par Sandoz Tamsulosin CR et autres médicaments semblables. Bien que cette réaction soit extrêmement rare, une dysfonction érectile permanente (impuissance) pourrait survenir si cette affection n'est pas traitée immédiatement

Sexe : Sandoz Tamsulosin CR n'est pas indiqué chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la tamsulosine chez la femme n'ont pas été évaluées.

Sensibilité/résistance

Allergie aux sulfamides

Chez les patients présentant une allergie aux sulfamides, une réaction allergique aux capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée n'a que rarement été rapportée. Si un patient rapporte avoir déjà eu une allergie aux sulfamides graves ou menaçant la vie, l'administration de Sandoz Tamsulosin CR devrait se faire avec prudence.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Sandoz Tamsulosin CR n'est pas indiqué chez la femme. Des études sur des rates et des lapines gravides à l'aide de doses quotidiennes de 300 et 50 mg/kg, respectivement (30000 et 5000 fois la dose prévue chez l'humain), n'ont révélé aucun signe de lésion 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 des humains est inconnu.

7.1.2 Femmes qui allaitent :

Sandoz Tamsulosin CR n'est pas indiqué chez la femme.

7.1.3 Enfants

Sandoz Tamsulosin CR n'est pas indiqué chez l'enfant. Le chlorhydrate de tamsulosine a fait l'objet d'études auprès de 161 patients âgés entre 2 et 16 ans présentant une élévation de la pression de fuite du detrusor due à un trouble neurologique connu (p. ex., spina-bifida). L'efficacité de la tamsulosine dans cette population de patients n'a pas été démontrée. Les effets indésirables rapportés le plus souvent ($\geq 5\%$) comprenaient une infection urinaire, des vomissements, une rhinopharyngite, une grippe, des maux de tête et une douleur abdominale.

7.1.4 Personnes âgées

Personne âgées (> 65 ans) : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients âgés recevant le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée. Des études comparatives croisées sur l'exposition globale (ASC) aux capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée et sa demi-vie, ont permis de constater que l'élimination de la tamsulosine peut tarder un peu plus chez les hommes âgés que chez les volontaires jeunes et en bonne santé. Cependant, il a été démontré que les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée étaient un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques à des patients âgés de plus de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants peuvent être associés au traitement par Sandoz Tamsulosin CR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire
- Hypotension orthostatique
- Priapisme

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les renseignements sur le profil d'innocuité de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée proviennent de deux études cliniques de 3 mois contrôlées par placebo et menées auprès de 1840 patients de sexe masculin. Sur ce nombre, 563 ont reçu les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg, 709 ont reçu les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg et 568 ont reçu un placebo. Les résultats semblent indiquer que les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg et les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg étaient très bien tolérés; en fait, le profil d'effets indésirables des comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg avait tendance à être plus favorable que celui des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée.

Dans ces études, 3,6 % des patients ayant reçu les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée (0,4 mg) ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, comparativement à 1,2 % des patients du groupe placebo. Les effets indésirables survenant pendant le traitement (EIPT) les plus fréquemment observés dans le groupe des comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg étaient les étourdissements et les effets liés à l'éjaculation anormale, bien que l'incidence de ces deux effets ait été comparable au placebo.

L'impuissance et d'autres effets liés à la fonction sexuelle sont couramment observés avec d'autres α_1 -bloquants, mais dans les études de 3 mois portant sur les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée, les effets sur la fonction sexuelle et les troubles ou anomalies d'éjaculation étaient minimes, et aucun cas de priapisme n'a été rapporté. La différence de l'incidence de troubles ou anomalies d'éjaculation entre les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée et le placebo n'était pas statistiquement significative. Aucun patient n'a abandonné le traitement par les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg en raison de troubles ou d'anomalies de l'éjaculation.

Tableau 2 : Effets indésirables survenant pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant soit de la tamsulosine ou un placebo durant une étude de 3 mois contrôlée par placebo et par traitement actif.

Catégorie de système organique / Terme préconisé	Placebo N=356	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg N=360	Capsules de tamsulosine 0,4 mg N=709
Tout EIPT	71 (19,9 %)	93 (25,8 %)	168 (23,7%)
Troubles cardiaques	8 (2,2 %)	8 (2,2 %)	16 (2,3 %)

Catégorie de système organique / Terme préconisé	Placebo N=356	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg N=360	Capsules de tamsulosine 0,4 mg N=709
Troubles gastro-intestinaux	7 (2,0 %)	14 (3,9 %)	34 (4,8 %)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	2 (0,6 %)	8 (2,2 %)	11 (1,6 %)
Infections et infestations	16 (4,5 %)	20 (5,6 %)	32 (4,5 %)
Tests	10 (2,8 %)	6 (1,7 %)	10 (1,4 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	7 (2,0 %)	9 (2,5 %)	12* (1,7 %)
Troubles du système nerveux	9 (2,5 %)	11 (3,1 %)	29 (4,1 %)
Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur	2 (0,6 %)	12 (3,3 %)	28 (3,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3 (0,8 %)	10 (2,8 %)	20 (2,8 %)
Troubles vasculaires	8 (2,2 %)	6# (1,7 %)	15 (2,1 %)

Nombre (%) de patients

Un patient peut présenter un effet indésirable plus d'une fois ou peut présenter plus d'un effet indésirable dans la même catégorie de système organique.

* Post blocage banque de données : élimination d'un effet indésirable

Post blocage banque de données : addition d'un effet indésirable

Tableau 3 : Nombre (%) de patients présentant des eipt couramment associés à des antagonistes des récepteurs alpha₁-adrénergiques durant une étude de 3 mois contrôlée par placebo et par traitement actif.

Catégorie de système organique / Terme préconisé	Placebo N=356	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg N=360	Capsules de tamsulosine 0,4 mg N=709
Effets de classe non cardiovasculaires			
Éjaculation rétrograde	1 (0,3 %)	6 (1,7 %)	10 (1,4 %)
Absence d'éjaculation	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)

Catégorie de système organique / Terme préconisé	Placebo N=356	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg N=360	Capsules de tamsulosine 0,4 mg N=709
Diminution du volume de sperme	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Ejaculation retardée	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Trouble de l'éjaculation n.s.a.	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (0,8 %)
ÉJACULATION ANORMALE DONNÉES REGROUPÉES	1 (0,3 %)	7 (1,9 %)	22 (3,1 %)
Céphalée n.s.a.	4 (1,1 %)	3 (0,8 %)	10 (1,4 %)
Asthénie	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,1%)
Fatigue	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	2 (0,3 %)
Somnolence	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Rhinite n.s.a.	0 (0,0 %)	1 (0,3%)	2 (0,3 %)
Congestion nasale	0 (0,0 %)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Obstruction nasale	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
SOUS-TOTAL	7 (2,0 %)	16 (4,4 %)	36 (5,1 %)
Effets de classe cardiovasculaires			
Étourdissements	5 (1,4 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)
Aggravation des étourdissements	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Vertiges	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1%)
ÉTOURDISSEMENTS DONNÉES REGROUPÉES	5 (1,4 %)	5 (1,4 %)	12 (1,7 %)
Palpitations	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	1 (0,1%)
Tachycardie n.s.a.	0 (0,0 %)	1 (0,3%)	2 (0,3 %)
Hypotension n.s.a.	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Hypotension orthostatique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,4 %)
Etourdissement orthostatique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Syncope	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1%)
Collapsus orthostatique/circulatoire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Obscurcissement ou perte de conscience	0 (0,0 %)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
SOUS-TOTAL	8 (2,2 %)	9 (2,5 %)	23 (3,2 %)
TOTAL	13 (3,7 %)	25 (6,9 %)	55 (7,8 %)

Un patient peut présenter un effet indésirable plus d'une fois ou peut présenter plus d'un effet indésirable dans la même catégorie de système organique.

Aucun cas d'œdème de Quincke ou de priapisme n'a été rapporté dans les études de phase 2 ou 3.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant le traitement par chlorhydrate de tamsulosine selon les fréquences suivantes :

> 1% ET < 10 % :

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur : trouble de l'éjaculation, y compris l'éjaculation rétrograde et l'éjaculation sèche.

> 0,1% ET < 1% :

Troubles cardiaques : palpitations

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

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

Troubles du système nerveux : céphalée

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 % :

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke

< 0,01 % :

Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur : priapisme

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Syndrome de Stevens-Johnson

Fréquence inconnue (ne pouvant pas être estimée d'après les données disponibles) :

Troubles visuels : vision trouble, problème visuel

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, dermatite exfoliative, réaction de photosensibilité provoquée par la tamsulosine

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche

Troubles d'ordre général et réactions au site d'administration : gêne thoracique

Outre les effets indésirables susmentionnés, des cas de fibrillation auriculaire, d'arythmie, de tachycardie et de dyspnée ont été rapportés avec l'utilisation de tamsulosine. Étant donné que ces rapports spontanés d'effets indésirables sont tirés de la pharmacovigilance internationale, la fréquence de ces effets et le rôle de la tamsulosine ne peuvent pas être déterminés de façon fiable.

Au cours d'une chirurgie de la cataracte et du glaucome, une variante du syndrome de pupille étroite appelée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire associé au traitement par alpha₁-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, a été rapportée dans le cadre de rapports de pharmacovigilance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une étude ouverte de prolongation menée auprès de 609 patients de sexe masculin présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à une HBP a démontré l'efficacité soutenue, l'innocuité et la tolérabilité à long terme de la tamsulosine pendant 6 ans.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée spécifiquement avec les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée et on suppose que le profil d'interaction sera semblable à celui observé avec les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée. Tout comme pour les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée, l'administration concomitante de Sandoz Tamsulosin CR et d'antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques devrait se faire avec prudence.

On n'a observé aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative lorsque les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg ou à 0,8 mg ont été administrées en association avec l'un des agents thérapeutiques suivants : nifédipine, aténolol, énalapril, digoxine, furosémide ou théophylline.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 ou CYP2D6

La tamsulosine est grandement métabolisée, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6.

Les effets d'une dose de 400 mg de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) administrée une fois par jour pendant 5 jours sur le profil pharmacocinétique d'une capsule unique de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg ont été évalués auprès de 24 volontaires en santé (âgés de 23 à 47 ans). Le traitement concomitant par kétoconazole a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine par un facteur de 2,2 et 2,8, respectivement. Les effets de l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (p.ex., érythromycine) sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas été étudiés.

Les effets d'une dose de 20 mg de paroxétine (inhibiteur puissant du CYP2D6) administrée une fois par jour pendant 9 jours sur le profil pharmacocinétique d'une capsule unique de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg ont été évalués chez 24 volontaires en santé (âgés de 23 à 47 ans). Le traitement concomitant par paroxétine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine par un facteur de 1,3 et 1,6, respectivement. Une augmentation semblable est anticipée chez les faibles métaboliseurs du CYP2D6 comparativement aux grands métaboliseurs. Une fraction de la population (environ 7 % des personnes de race blanche et 2 % des Afro-américains) sont de faibles métaboliseurs du CYP2D6. Étant donné que les faibles métaboliseurs du CYP2D6 ne peuvent être identifiés et qu'il existe un risque d'augmentation significative de l'exposition à la tamsulosine lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 à des faibles métaboliseurs du CYP2D6, le chlorhydrate de tamsulosine ne devrait pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex., kétoconazole). Sandoz Tamsulosin CR devrait être administré avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.

Les effets de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine et d'inhibiteurs modérés du CYP2D6 (p.ex., terbinafine) sur le profil pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas été étudiés.

Les effets de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 et du CYP2D6 et du chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas été étudiés. Toutefois, il existe un risque d'une augmentation significative de l'exposition à la tamsulosine lorsque le chlorhydrate de tamsulosine est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP2D6.

Nifédipine, aténolol et énalapril : Aucune adaptation posologique ne s'est révélée nécessaire lorsque Sandoz Tamsulosin CR est administré en concomitance avec la nifédipine, l'aténolol ou l'énalapril. Lors de trois études portant sur des sujets hypertendus (âgés de 47 à 79 ans) dont la tension artérielle était maîtrisée par des doses stables de nifédipine, d'aténolol ou d'énalapril depuis au moins trois mois, l'administration des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à

libération prolongée à 0,4 mg pendant sept jours, puis des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,8 mg pendant encore sept jours (n=8 par étude) n'a entraîné aucun effet cliniquement important sur la tension artérielle et la fréquence du pouls comparativement au placebo (n=4 par étude).

Warfarine : Aucune étude définitive 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 à l'administration concomitante de warfarine et Sandoz Tamsulosin CR.

Digoxine et théophylline : Aucune adaptation posologique ne s'est révélée nécessaire lorsque le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée était administré en concomitance avec la digoxine ou la théophylline. Lors de deux études portant sur des volontaires sains (n=10 par étude, âgés de 19 à 39 ans) qui ont reçu des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg/jour pendant deux jours, puis des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,8 mg/jour pendant cinq à huit jours, l'administration de doses uniques de digoxine à 0,5 mg ou de théophylline à 5 mg/kg par voie intraveineuse n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ou de la théophylline.

Furosémide : Aucune adaptation posologique ne s'est révélée nécessaire lorsque Sandoz Tamsulosin CR était administré en concomitance avec du furosémide. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,8 mg/jour (à l'état d'équilibre) et le furosémide à 20 mg administré par voie intraveineuse (dose unique) ont été évaluées chez 10 volontaires sains (âgés entre 21 et 40 ans). Les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée n'ont exercé aucun effet sur le profil pharmacodynamique (excrétion des électrolytes) du furosémide. Bien que le furosémide ait occasionné une réduction de 11 à 12 % de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine, ces effets ne devraient pas avoir de portée clinique et ne nécessitent aucune modification de la posologie du comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée.

Cimétidine : On a évalué les effets de la cimétidine à la dose maximale recommandée (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg en capsule à libération prolongée chez 10 volontaires sains (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 réduction significative (26 %) de la clairance de la tamsulosine. Par conséquent, Sandoz Tamsulosin CR devrait être administré avec prudence en association avec la cimétidine.

Inhibiteurs de la PDE5

Les alpha-bloquants adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant abaisser la tension artérielle. L'administration concomitante de ces deux classes de médicaments pourrait entraîner une hypotension symptomatique. Par conséquent, l'administration concomitante d'agents alpha-bloquants adrénergique, dont le chlorhydrate de tamsulosine, et d'inhibiteurs de la PDE5 devrait se faire avec prudence.

Autres agents alpha-bloquants adrénergiques

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine et les autres alpha-bloquants adrénergiques n'ont pas été déterminées; toutefois, on doit s'attendre à des interactions entre le chlorhydrate de tamsulosine et les autres alpha-bloquants adrénergiques.

Table 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire Clinique
Cimétidine	EC ¹	On a évalué les effets de la cimétidine à la dose maximale recommandée (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique d'un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg en capsule chez 10 volontaires sains (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 réduction significative (26 %) de la clairance de la tamsulosine.	Sandoz Tamsulosin CR devrait être utilisé avec prudence en association avec la cimétidine.
Kétoconazole	EC ²	L'administration concomitante de kétoconazole a augmenté la C _{max} et l'ASC entre le temps zéro et l'infini (ASC _∞) de la tamsulosine par des facteurs de 2,2 et 2,8 fois, respectivement.	Sandoz Tamsulosin CR ne devrait pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire Clinique
Paroxétine	EC ²	L'administration concomitante de paroxétine a augmenté la C _{max} et l'ASC _∞ de la tamsulosine par des facteurs d'environ 1,3 et 1,6, respectivement.	Les augmentations de la C _{max} et de l'ASC d'un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.
Antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques	T ^{3, 4}	L'administration concomitante d'autres antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques peut entraîner des effets hypotenseurs.	Sandoz Tamsulosin CR ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres agents alphanbloquants adrénergiques.
Digoxin ou Théophylline	EC ^{3, 5}	L'administration concomitante de digoxine et de tamsulosine n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ou de la théophylline.	Aucun ajustement de la posologie de Sandoz Tamsulosin CR n'est nécessaire lorsqu'il est administré en même temps que la digoxine ou la théophylline.
Inhibiteurs de la PDE5	EC	Les alpha-bloquants adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant abaisser la tension artérielle. L'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments pourrait entraîner une hypotension symptomatique.	La prudence est de mise lorsque des agents alphanbloquants adrénergiques, dont le chlorhydrate de tamsulosin, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5.
Antihypertenseurs (p. ex., nifédipine, énalapril et aténolol)	EC ⁶	<p>Le chlorhydrate de tamsulosin n'a pas nuï à l'action antihypertensive de la nifédipine, de l'énalapril ou de l'aténolol. Il n'a pas non plus potentialisé l'action de ces médicaments.</p> <p>L'administration concomitante de tamsulosine n'a pas altéré les concentrations minimales de ces médicaments.</p>	Aucun ajustement de la posologie de la nifédipine, de l'énalapril ou de l'aténolol n'a été nécessaire chez les patients à qui un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée a été administré.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire Clinique
Érythromycin	T ⁷	L'érythromycine est un inhibiteur modéré du CYP3A..	Sandoz Tamsulosin CR devrait être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.
Furosémide	EC ⁸	Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,8 mg/jour (à l'état d'équilibre) et le furosémide à 20 mg administré par voie intraveineuse (dose unique) ont été évaluées chez 10 volontaires sains (âgés entre 21 et 40 ans). Les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée n'ont exercé aucun effet sur le profil pharmacodynamique (excrétion des électrolytes) du furosémide. Bien que le furosémide ait occasionné une réduction de 11 à 12 % de la Cmax et de l'ASC de la tamsulosine, ces effets ne devraient pas avoir de portée clinique et ne nécessitent aucun ajustement de la posologie d'un comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée.	Aucun ajustement posologique ne s'est révélé nécessaire lorsque Sandoz Tamsulosin CR était administré en concomitance avec du furosémide.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

À notre connaissance, l'administration de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée ne modifie les résultats d'aucune épreuve de laboratoire. L'administration de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée pendant une période maximale de 3 mois n'a eu aucun effet significatif sur le taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques utilisé dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Cet agent démontre une sélectivité à la fois pour les récepteurs α_{1A} et α_{1D} plutôt que pour le sous-type de récepteur α_{1B} -adrénergique. Ces trois sous-types de récepteurs α -adrénergiques sont distribués de façon distincte dans les tissus humains. Alors que près de 70 % des récepteurs α_1 de la prostate humaine sont de sous-type α_{1A} , la vessie humaine contient surtout des récepteurs de sous-type α_{1D} alors que les vaisseaux sanguins comportent surtout des récepteurs de sous-type α_{1B} .

La stimulation et l'antagonisme de chaque sous-type de récepteurs entraînent un effet pharmacologique distinct.

Les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) indiquant une obstruction bénigne de la prostate, que l'on appelait auparavant hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique, sont très courants chez les hommes de plus de 50 ans; la prévalence augmente d'ailleurs avec l'âge. Les symptômes associés aux SBAU/HBP comportent deux composantes sous-jacentes : la composante statique et la composante dynamique. La composante statique est liée à une augmentation du volume de la prostate causée en partie par la prolifération de cellules musculaires lisses dans le stroma de la prostate. Cependant, il n'y a pas toujours de lien clair entre la gravité des symptômes d'HBP et le degré de l'obstruction urétrale et le volume de la prostate. La composante dynamique est associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans la prostate et le col de la vessie, laquelle entraîne la constriction de l'orifice de sortie de la vessie. La médiation du tonus musculaire lisse est assurée par la stimulation nerveuse sympathique des récepteurs α_1 -adrénergiques, lesquels se retrouvent en quantités abondantes dans la prostate, la capsule de la prostate, l'urètre prostatique et le col de la vessie. L'inhibition de ces récepteurs adrénergiques peut causer le relâchement des muscles lisses dans le col de la vessie et la prostate, ce qui entraîne l'amélioration de l'écoulement de l'urine et une diminution des symptômes de l'HBP.

Il semble également que l'inhibition des sous-types de récepteurs α_{1D} dans la vessie humaine obstruée puisse réduire la suractivité du détrusor et soulager les symptômes de rétention.

Sandoz Tamsulosin CR n'est pas destiné au traitement de l'hypertension.

10.2 Pharmacodynamique

Le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée est conçu à assurer la libération lente et constante de tamsulosine, laquelle est maintenue dans l'appareil gastro-intestinal complet, entraînant ainsi une exposition adéquate, avec peu de fluctuations, pendant 24 heures.

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été évaluée auprès de volontaires adultes sains à des doses variant entre 0,4 mg et 1,6 mg.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration d'une dose orale unique d'un comprimé de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à jeun, la concentration plasmatique de la tamsulosine a graduellement augmenté et la C_{max} a été atteinte après un intervalle médian de 6 heures. À l'état stationnaire, lequel est atteint après 4 jours de doses multiples, les concentrations plasmatiques de tamsulosine avaient atteint leur maximum après 4 à 6 heures à jeun et après avoir mangé. Les concentrations plasmatiques maximales sont passées d'environ 6 ng/mL après la première dose à 11 ng/mL à l'état stationnaire. Une fois la C_{max} atteinte, les concentrations plasmatiques ont diminué, mais environ 16 à 24 heures après la dose, on a observé une légère augmentation ou un deuxième plateau. À jeun, la biodisponibilité absolue de la tamsulosine avec les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée a été estimée à 57 %.

Une étude menée à l'état stationnaire avec le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg a démontré que le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps chez les sujets ayant pris un repas était bioéquivalent à celui chez les sujets à jeun, ce qui indique une absence d'effet de la nourriture dans le cas d'un repas à faible teneur en gras (Tableau 3). Suite à l'administration d'une dose unique orale de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine, l'ampleur de l'absorption augmente de 64 % et de 149 % (ASC et C_{max} , respectivement) à la consommation d'un repas à teneur élevée en gras comparativement à l'état de jeûne.

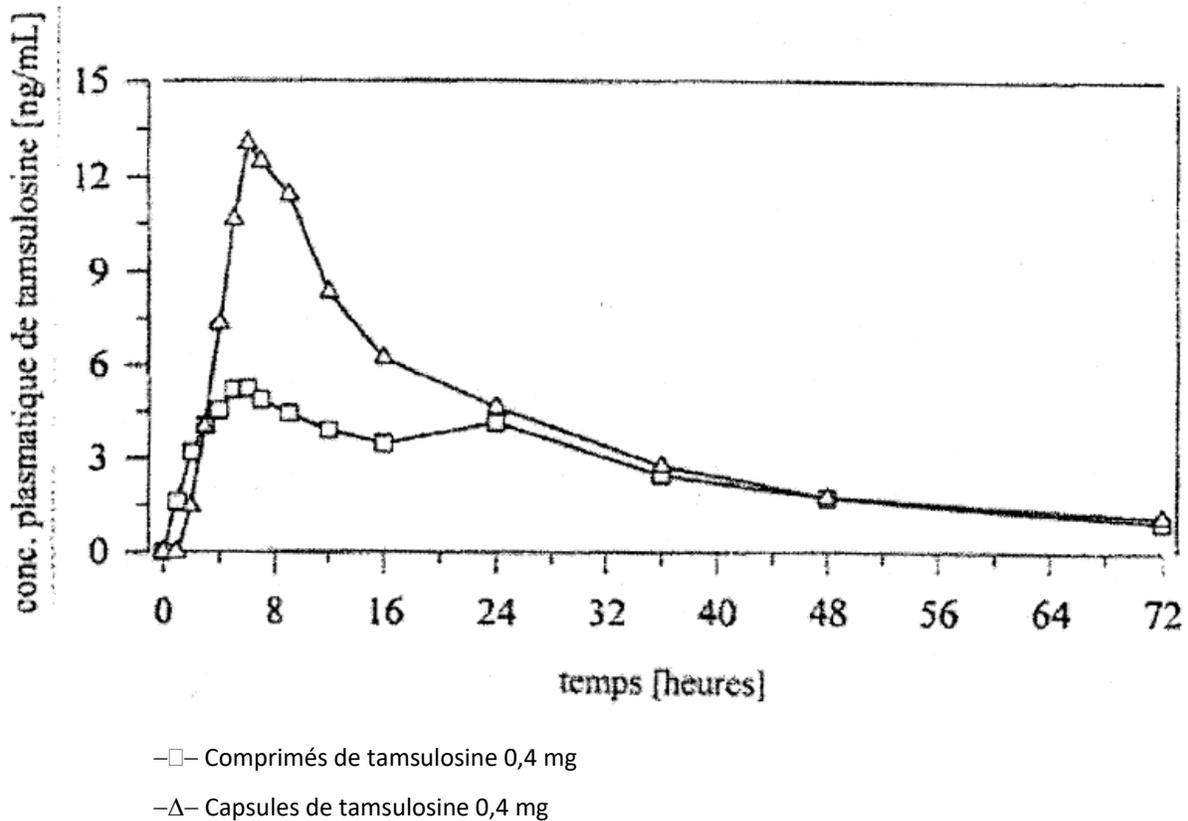
Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la tamsulosine à l'état stationnaire suivant l'administration de doses univoles de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée de 0,4 mg chez des sujets à jeun et des sujets ayant pris un repas

Paramètre	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg (sujets ayant pris un repas) (n=24)	Comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0,4 mg (sujets à jeun) (n=24)

ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	291,1	278,7
C _{max} (ng/mL)	11,1	10,7
C ₂₄ (ng/mL)	4,8	4,6
T _{max} (h)	4,16	4,75
T _{1/2} (h)	14,6	15,6

Le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg n'est pas bioéquivalent à la capsule de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg, puisque le rapport test/référence pour la C_{max} et l'ASC n'est pas dans les limites prédéfinies de 80 à 125 %. Le profil de concentration plasmatique fonction du temps présenté à la Figure 1 illustre l'absence d'un pic prononcé de la C_{max} pour les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée comparativement aux capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée, ce qui pourrait correspondre à un profil d'innocuité plus favorable.

Figure 1 : Profils moyens de la concentration plasmatique de la tamsulosine par rapport au temps de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg et des capsules à libération prolongée de tamsulosine à 0,4 mg (n=12)



Distribution : Après l'administration par voie intraveineuse à dix hommes sains d'âge adulte, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de la tamsulosine se chiffrait à 16 litres, ce qui évoque une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. En outre, des études autoradiographiques du corps entier chez la souris, le rat et le chien indiquent que la tamsulosine est largement distribuée dans la plupart des tissus, notamment le rein, la prostate, le foie, la vésicule biliaire, le cœur, l'aorte et la graisse brune et, dans une moindre mesure, dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules.

La tamsulosine se fixe en majeure partie aux protéines du plasma humain (de 94 à 99 %), surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide (α -GPA) chez l'humain, la fixation étant linéaire pour un large intervalle posologique (de 20 à 600 ng/mL). Des études *in vitro* bilatérales ont révélé que la fixation de la tamsulosine sur les protéines plasmatiques humaines n'est pas influencée par l'amitriptyline, le diclofénac, le glyburide, la simvastatine et son métabolite acide hydroxylé, la warfarine, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide ou la chlormadinone. De même, la tamsulosine n'a exercé aucun effet sur la fixation de ces médicaments.

Métabolisme : La tamsulosine est métabolisée en grande partie par les enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2D6) dans le foie; ses métabolites sont ensuite soumis à une importante réaction de conjugaison avec un glucuronide ou un sulfate. Lorsqu'on a administré une dose radiomarquée de tamsulosine à quatre volontaires sains, on en a récupéré 97 %, soit 76 % dans les urines (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 les urines.

Les métabolites de la tamsulosine ne contribuent pas de manière importante à l'activité antagoniste de la tamsulosine sur les récepteurs adrénergiques. De plus, on n'a pas observé de bioconversion énantiomère de la tamsulosine [isomère R(-)] à isomère S(+) lors des études chez la souris, le rat, le chien et l'humain.

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

Élimination : La tamsulosine fait l'objet d'une clairance restrictive chez l'humain, la clairance systémique étant relativement faible (2,88 L/h). La tamsulosine se caractérise par une

pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de comprimées de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée, d'où une augmentation proportionnelle de la C_{max} et de l'ASC à des doses ascendantes. La clairance intrinsèque est indépendante de la fixation de la tamsulosine sur l' α 1-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 par voie intraveineuse ou orale d'une préparation à libération immédiate, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine dans le plasma se chiffre entre cinq et sept heures. Comme la préparation des comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée se caractérise par une pharmacocinétique dépendante de la vitesse d'absorption, la demi-vie apparente de la tamsulosine passe à environ 12 à 15 heures chez les volontaires sains.

Populations particulières et conditions

- **Enfants:** Le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée n'est pas indiqué chez les enfants. L'efficacité de la tamsulosine n'a pas été démontrée chez 161 patients âgés entre 2 et 16 ans présentant une vessie neuropathique (voir [7.1.3 Enfants](#)). La pharmacocinétique de la tamsulosine chez les enfants n'a pas été évaluée.
- **Personne âgées:** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients âgés recevant les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée. Des études comparatives croisées sur l'exposition globale aux capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée (ASC) et sa demi-vie, ont permis de constater que l'élimination de la tamsulosine peut tarder un peu plus chez les hommes âgés que chez les volontaires jeunes et en bonne santé. Cependant, il a été démontré que les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée étaient un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques à des patients âgés de plus de 65 ans.
- **Sexe :** Le comprimé de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée n'est pas indiqué chez la femme. La pharmacocinétique de la tamsulosine chez la femme n'a pas été évaluée.
- **Insuffisance hépatique :** On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets qui présentaient un dysfonctionnement hépatique (n=8) et chez des sujets sains (n=8). Bien qu'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de la tamsulosine résultant d'une altération de la liaison à l' α 1-GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine n'a pas changé de façon significative alors que la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée a été modifiée de façon modérée (32 %). Cela dit, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du chlorhydrate de tamsulosine chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique léger à modéré.

- **Insuffisance rénale** : On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets qui présentaient une insuffisance rénale modérée (n=6) ou grave (n=6) et chez des sujets sains (n=6). Bien qu'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de tamsulosine résultant d'une altération de la liaison à l' α 1-GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées plutôt constante. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie du chlorhydrate de tamsulosine chez les insuffisants rénaux. Les patients souffrant de maladie rénale en phase terminale ($Cl_{cr} < 10$ mL/min) n'ont pas fait l'objet d'études.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

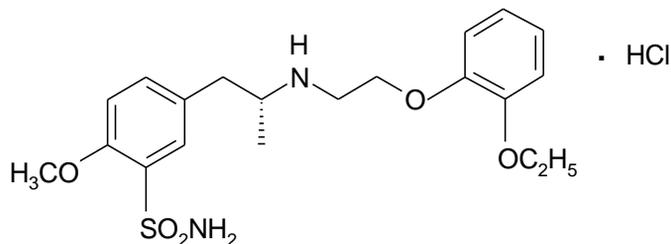
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tamsulosine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de tamsulosine se présente sous forme de cristaux blancs qui fondent lorsqu'ils se décomposent à environ 230 °C. Il est peu soluble dans l'eau et le méthanol, assez soluble dans l'acide acétique et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'Administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
617-CL-303	À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0.4 mg oral, Placebo, oral 12 semaines	comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0.4mg, oral (203) Placebo, oral (211)	≥ 45	Masculin
617-CL-307	À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0.4 mg oral, Capsules de tamsulosine 0.4 mg, oral, 12 semaines Placebo, oral 12 semaines	comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée 0.4mg (354) Capsules de tamsulosine (700) Placebo (350)	≥ 45	Masculin

L'efficacité des comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée a été évaluée lors de deux études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines et portant sur un total de 1840 sujets de sexe masculin. Sur ce nombre, 563 ont reçu des comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg, 709 ont reçu les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg et 568 ont reçu le placebo. Les principaux critères d'admissibilité dans les deux études étaient : patients de sexe masculin âgés de ≥ 45 ans et présentant des symptômes diagnostiqués comme étant des SBAU indicateurs d'HBP. Ces patients devaient avoir obtenu un résultat total à l'échelle I-PSS

(« International Prostate Symptom Score ») de ≥ 13 au moment du recrutement à l'étude et après 2 semaines d'une période d'essai par placebo. Dans les deux études, la tamsulosine (ou le placebo) était administrée par voie orale à raison d'une dose unique quotidienne.

Le paramètre d'efficacité primaire pour les deux études était le changement entre le début de l'étude et le paramètre de fin d'étude du résultat total à l'I-PSS pour la série complète des analyses. L'I-PSS comporte une série de questions visant à évaluer la gravité des symptômes irritatifs et obstructifs, et les résultats peuvent varier entre 0 et 35. L'analyse d'efficacité secondaire incluait des changements par rapport à la valeur de départ des résultats aux sous-catégories de vidange et de rétention de l'I-PSS, des résultats en termes de qualité de vie selon l'I-PSS et de chaque catégorie de l'I-PSS.

Tableau 7 : Effet sur le résultat total à l'i-pss dans les études de 3 mois

Étude	Groupe de traitement	Nombre Départ/Fin	Valeur de départ Moyenne (ÉT)	Valeur Finale Moyenne (ÉT)	Changement en fin d'étude Moyenne (ÉT) [%]	Différence vs placebo Moyenne (IC 95 %)	Valeur <i>p</i> vs placebo
617-CL-303	Placebo	210 ^a /211	17,8 (4,0)	11,7 (6,1)	-6,0 (5,4) [-34, 5]	-	0,0016
	Comprimés de tamsulosine à 0,4 mg	203/203	18,0 (4,3)	10,4 (5,5)	-7,6 (5,3) [-42,4]	-1,6 (-2,5, -0,6)	
617-CL-307	Placebo	350/350	18,3 (4,5)	12,4 (6,4)	-5,8 (5,6) [-32,0]	-	-
	Comprimés de tamsulosine à 0,4 mg	354/354	18,5 (4,4)	10,8 (6,2)	-7,7 (5,8) [41,7]	-1,7 (-2,5, -1,0)	<0,0001
	Capsules de tamsulosine	700/700	18,5	10,6	-8,0	-2,0	<0,0001

	à 0.4 mg		(4,5)	(5,9)	(5,6) [-43,2]	(-2,6, -1,3)	
--	----------	--	-------	-------	---------------	--------------	--

^a Aucun I-PSS de départ (Visite 2) pour le patient 1607 dans le groupe placebo, et l'I-PSS de la visite 1 pour ce patient n'a pas été inclus dans le calcul de la moyenne (ÉT) au début de l'étude.

Figure 2 : Changement moyen par rapport à la valeur de départ du résultat total à l'i-pss au fil du temps dans l'étude contrôlée par placebo

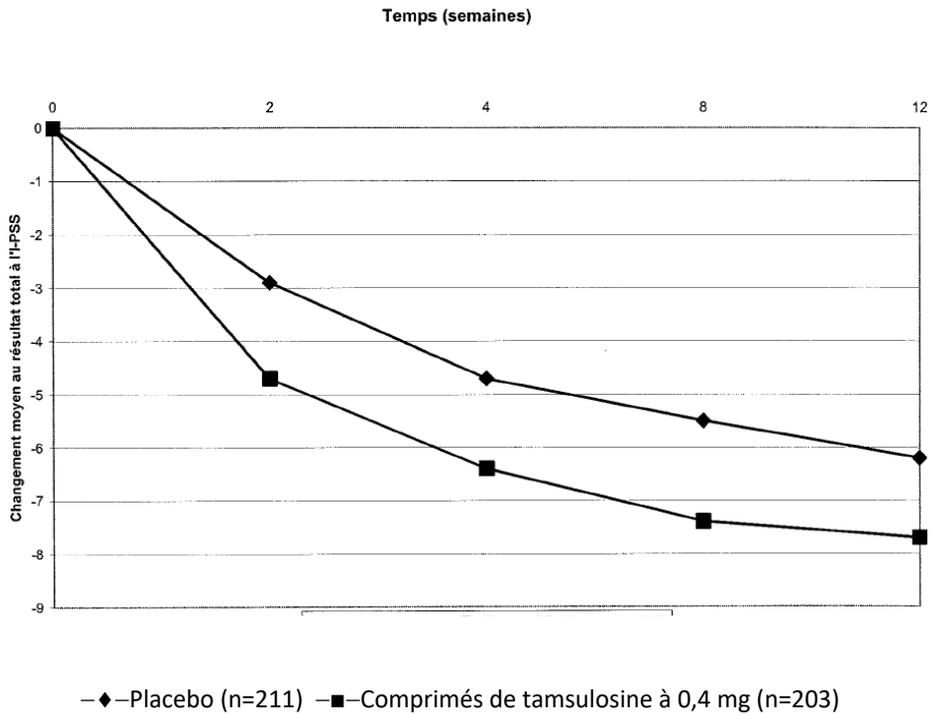
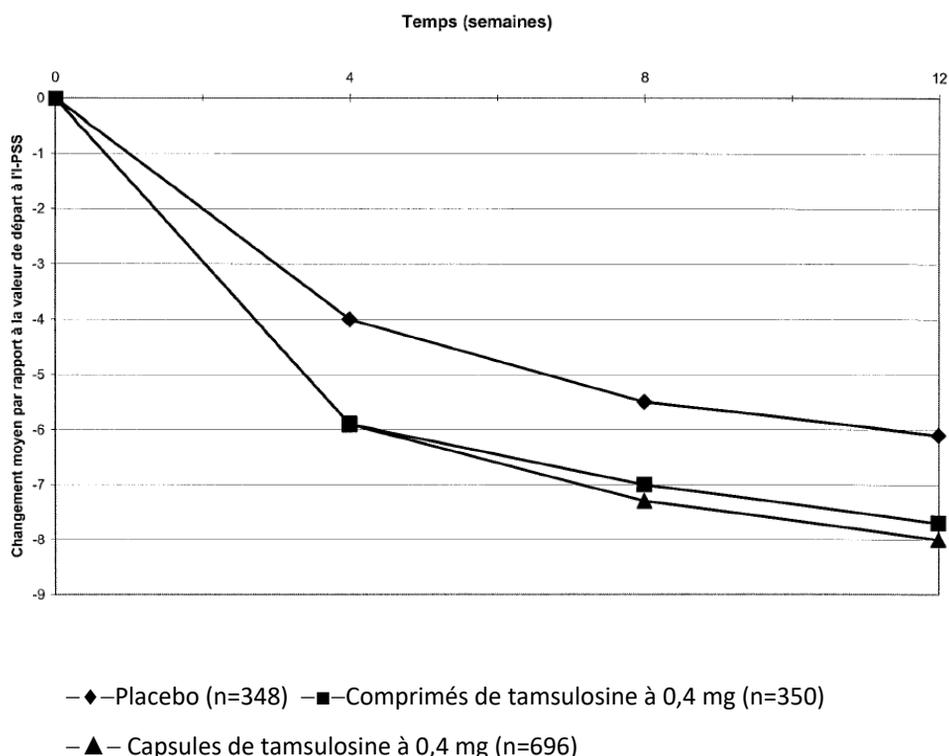


Figure 3 : Changement moyen par rapport à la valeur de départ du résultat total à l'i-pss au fil du temps dans l'étude contrôlée par placebo et traitement actif



Dans les deux études, les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg a entraîné un début d'action rapide et une réduction à l'i-PSS après 2 à 4 semaines. Tel que démontré au Tableau 4 et aux Figures 2 et 3, on a observé une réduction statistiquement significative ($p < 0,001$) à l'i-PSS par rapport au placebo dans les deux études, indiquant une réduction de la gravité des symptômes. Cette réduction est due à une amélioration statistiquement significative des sous-résultats relatifs aux symptômes irritants et obstructifs. Les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée à 0,4 mg s'est avéré une dose efficace et a produit une réponse équivalente à celle observée avec les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée à 0,4 mg, ce qui confirme la posologie unique quotidienne de 0,4 mg recommandée.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence comparative, randomisée, croisée avec inversion de traitement et à double-insu d'une dose unique (dose de 0.4 mg à 1 x 0.4 mg) de Sandoz Tamsulosin CR (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée) et de Flomax CR® (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée, Boehringer Ingelheim,

Canada). L'étude a été effectuée auprès de 46 volontaires de sexe masculin en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, à jeun.

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Ratio à % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (pg·h/mL)	85230,80 100232,36 (59,36)	95234,39 110756,98 (53,90)	89,5 %	80,2 % à 99,9 %
AUC _I (pg·h/mL)	96997,08 117398,13 (62,64)	107274,69 130448,45 (66,73)	90,4 %	79,1 % à 103,4 %
C _{max} (pg/mL)	4928,53 5423,85 (48,23)	5011,89 5384,21 (41,07)	98,4 %	90,3 % à 107,1 %
T _{max} ³ (h)	4.50 (2.00 – 24.00)	4.50 (3.00 – 24.00)		
T _½ ⁴ (h)	14,15 (44,81)	14,21 (41,91)		

¹ Sandoz Tamsulosin CR (chlorhydrate de tamsulosine) comprimés à libération contrôlée 0.4 mg (Sandoz Canada Inc.)

² Flomax[®] CR (chlorhydrate de tamsulosine) comprimés à libération contrôlée 0.4mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. et acheté au Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Une étude de bioéquivalence comparative, randomisée, croisée avec inversion de traitement et à double-insu d'une dose unique (dose de 0.4 mg à 1 x 0.4 mg) de Sandoz Tamsulosin CR (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée) et de Flomax CR® (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée, Boehringer Ingelheim, Canada). L'étude a été effectuée auprès de 25 volontaires de sexe masculin en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, non à jeun (riche en graisse et riche en calories).

Chlorhydrate de tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Ratio à % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (pg·h/mL)	146393,08 155162,63 (30,92)	153622,89 161690,74 (32,68)	95,3%	88,6% à 102,5%
AUC _I (pg·h/mL)	162224,99 171414,06 (30,65)	165344,01 174817,18 (34,06)	98,1%	91,2% à 105,5%
C _{max} (pg/mL)	9406,47 9830,45 (28,44)	8964,18 9380,37 (33,62)	104,9%	94,3% à 116,8%
T _{max} ³ (h)	5.00 (3.00 – 12.10)	8.00 (2.00 – 24.00)		
T _{½ el} ⁴ (h)	13,25 (33,24)	11,09 (25,42)		

¹ Sandoz Tamsulosin CR (chlorhydrate de tamsulosine)comprimés à libération contrôlée 0.4 mg) (Sandoz Canada Inc.)

² Flomax® CR (chlorhydrate de tamsulosine) comprimés à libération contrôlé 0.4mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. et acheté au Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Une étude de bioéquivalence comparative, randomisée, croisée avec inversion de traitement et à double-insu (dose de 0.4 mg à 1 x 0.4 mg pendant 7 jours consécutifs) de Sandoz Tamsulosin CR (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée) et de Flomax CR® (comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération contrôlée, Boehringer Ingelheim, Canada. L'étude a été effectuée auprès de 40 volontaires de sexe masculin en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, à jeun.

Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Ratio à % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _{tau} (pg·h/mL)	130636,93 148764,43 (62,75)	124261,72 133863,34 (44,09)	105,1 %	95,5 % à 115,8 %
C _{max} (pg/mL)	9521,77 10479,85 (48,38)	9355,86 10016,58 (39,04)	101,8 %	92,9 % à 111,6 %
C _{min} (pg/mL)	2769,59 3520,21 (88,41)	2523,18 2979,81 (65,08)	109,8 %	94,1 % à 128,1 %
T _{max} ³ (h)	4.01 (2.00 – 7.50)	4,50 (2.00 – 8.00)		
FI (%)	125,38 (32,04)	134,42 (32,08)		

¹ Sandoz Tamsulosin CR (chlorhydrate de tamsulosine)comprimés à libération contrôlée 0.4 mg) (Sandoz Canada Inc.)

² Flomax® CR (chlorhydrate de tamsulosine) comprimés à libération contrôlé 0.4mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. et acheté au Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

16 TOXICOLOGIE

Cancérogénicité :

Carcinogénèse, mutagenèse et effet sur la fertilité

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

Chez la souris, on a administré des doses atteignant 127 mg/kg/jour (mâles) et 158 mg/kg/jour (femelles). On n'a relevé aucun signe important de cancer chez les souris mâles. Chez les souris femelles qui ont reçu les deux doses les plus fortes, c'est-à-dire 45 et 158 mg/kg/jour, pendant deux ans, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénofibromes ($p < 0,0001$) et d'adénocarcinomes ($p < 0,0075$) des glandes mammaires. Les doses les plus fortes de tamsulosine évaluées lors de l'étude sur le potentiel cancérigène chez la souris ont entraîné une exposition générale (ASC) huit fois plus élevée que chez l'humain à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

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

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

Au chapitre des épreuves *in vivo*, l'échange des chromatides soeurs et le test du micronoyau chez la souris n'ont révélé aucun effet mutagène.

Des études ont révélé une diminution significative de la fertilité chez les rats mâles qui recevaient une dose unique ou des doses multiples de 300 mg/kg/jour de tamsulosine (l'ASC est environ 50 fois plus importante chez le rat que chez l'humain à la dose de 0,8 mg/jour). On estime que le mécanisme à l'origine de la baisse de fertilité chez le rat mâle pourrait être la formation d'un bouchon vaginal causée par le composé, possiblement en raison d'une modification de la teneur du sperme ou d'un trouble de l'éjaculation. Les effets sur la fertilité étaient réversibles, une amélioration ayant été notée après trois jours chez les rats qui avaient reçu une dose unique et après quatre semaines chez les rats qui avaient reçu des doses multiples. Les effets sur la fertilité des mâles ont complètement disparu dans un délai de neuf semaines après l'interruption de l'administration de doses multiples. Des doses multiples de 10 et de 100 mg/kg/jour de tamsulosine (1/5 et 16 fois exposition prévue [ASC] chez l'humain) n'ont pas altéré la fertilité des mâles de façon significative. Les effets de la tamsulosine sur la numération et la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

P^rFLOMAX CR[®], comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à Libération contrôlé, à 0.4 mg,
Numéro de contrôle de la présentation:277510, Monographie de produit, Boehringer Ingelheim
(Canada) Inc. (19 décembre 2023)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rSandoz Tamsulosin CR

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sandoz Tamsulosin CR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Tamsulosin CR**.

Pourquoi utilise-t-on Sandoz Tamsulosin CR?

Sandoz Tamsulosin CR est utilisé pour traiter les symptômes au niveau des voies urinaires associés à une affection médicale appelée hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Comment Sandoz Tamsulosin CR agit-il?

Sandoz Tamsulosin CR agit en relâchant les muscles de la prostate et du col de la vessie au niveau du blocage, ce qui facilite l'émission d'urine et réduit les symptômes associés à l'HBP.

L'HBP est une augmentation du volume de la prostate. L'HBP est la cause la plus courante de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) chez les hommes âgés.

La plupart des hommes âgés de plus de 50 ans souffrent d'hypertrophie de la prostate. La prostate est située sous la vessie. Au fur et à mesure que la prostate augmente de volume, l'émission d'urine peut être lentement limitée ce qui peut causer les symptômes suivants :

- perturbations fréquentes du sommeil en raison du besoin d'uriner;
- jet d'urine faible;
- la sensation que la vessie n'est pas complètement vide après avoir uriné;
- besoin de pousser ou forcer pour commencer à uriner;
- besoin d'arrêter et de recommencer à uriner à plusieurs reprises;
- besoin d'uriner de nouveau moins de 2 heures après avoir uriné;
- difficulté à se retenir.

Quels sont les ingrédients dans Sandoz Tamsulosin CR?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de tamsulosine

Ingrédients non médicinaux: Oxyde de fer noir (E172), butylhydroxytoluène, carmin (E120), silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène-glycol, oxyde de polyéthylène, jaune de quinoléine (E104), talc, dioxyde de titane.

Sandoz Tamsulosin CR se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à libération contrôlée contenant 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

N'utilisez pas Sandoz Tamsulosin CR dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la tamsulosine ou à tout autre ingrédient contenu dans Sandoz Tamsulosin CR ou à toute composante du contenant.
- vous prenez du kétoconazole (antifongique utilisé pour traiter les infections fongiques de la peau).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser FLOMAX CR, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes de foie graves;
- si vous vous êtes évanoui en raison d'une tension artérielle basse en vous assoyant ou vous levant;
- si vous êtes allergique aux médicaments utilisés pour traiter des infections qu'on appelle des «sulfonamides» ou des «sulfamides»;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez déjà pris Sandoz Tamsulosin CR et vous ne vous sentiez pas bien;
- si vous devez subir une chirurgie oculaire en raison de cataractes (opacification du cristallin) et/ou d'un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil).

Autres mises en garde

- **Conduite et opération de machinerie :**
 - Sandoz Tamsulosin CR peut causer des étourdissements. Vous NE devez PAS conduire, opérer de la machinerie ni accomplir des tâches dangereuses dans les 12 heures suivant la prise de Sandoz Tamsulosin CR ou jusqu'à ce que vous sachiez

comment ce médicament vous affecte.

- **Évanouissement :**
 - Sandoz Tamsulosin CR peut causer un évanouissement. Si vous vous sentez étourdi ou faible, vous devriez vous asseoir ou vous coucher jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

- **Visites de routine et tests :**
 - **Vous devez consulter régulièrement votre professionnel de la santé.** Pendant votre traitement par Sandoz Tamsulosin CR, vous devez visiter régulièrement votre professionnel de la santé. Veuillez suivre les directives de votre professionnel de la santé en ce qui a trait à ces visites de routine.

- **Les femmes et les enfants ne doivent pas prendre Sandoz Tamsulosin CR**
- **Chirurgie :**
 - Avisez le professionnel de la santé que vous consultez pour la chirurgie du fait que vous prenez Sandoz Tamsulosin CR.
 - Si vous allez subir une chirurgie oculaire en raison de cataractes (opacification du cristallin) et/ou d'un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'oeil) et que vous prenez ou avez déjà pris Sandoz Tamsulosin CR, veuillez en aviser le professionnel de la santé.
 - La pupille peut ne pas se dilater adéquatement et l'iris (partie circulaire colorée de l'oeil) peut devenir mou pendant la chirurgie ce qu'on appelle « syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ».
 - Cette affection a été observée chez des patients qui prenaient Sandoz Tamsulosin CR et subissaient une chirurgie en raison de cataractes ou de glaucome.
 - Demandez à votre professionnel de la santé si vous devez cesser temporairement de prendre ce médicament avant la chirurgie.

- **Fertilité – renseignements pour les hommes :**
 - La prise de Sandoz Tamsulosin CR peut causer une affection qu'on appelle « trouble de l'éjaculation ». Il s'agit d'une éjaculation anormale au cours de laquelle le sperme ne quitte pas le corps par l'urètre mais va dans la vessie (éjaculation rétrograde).
 - Il est également possible qu'il y ait moins de sperme ou qu'il n'y ait pas de sperme du tout (échec de l'éjaculation).
 - Si vous présentez cette affection, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.
 - Vous pouvez également présenter une affection qu'on appelle « priapisme ». Il s'agit d'une érection involontaire douloureuse et prolongée du pénis (qui n'est pas soulagée par les rapports sexuels ou la masturbation).

- Si ce trouble n'est pas pris en charge, il peut entraîner la perte permanente de la capacité d'avoir une érection (dysfonctionnement érectile ou impuissance).
- Si vous présentez cette affection, arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Sandoz Tamsulosin CR :

- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle;
 - La prise de Sandoz Tamsulosin CR avec d'autres médicaments de la même classe (inhibiteurs des récepteurs alpha1-adrénergiques comme la doxazosine, la prazosine et la térazosine) peut entraîner une baisse non désirée de la tension artérielle.
- médicaments utilisés pour traiter un dysfonctionnement érectile appelés des « inhibiteurs de la PDE5 », tels que le sildénafil et le tadalafil;
- kétaconazole (utilisé pour traiter des infections fongiques de la peau);
- cimétidine (utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac);
- warfarine (utilisée pour empêcher la formation de caillots de sang).

Comment utiliser Sandoz Tamsulosin CR

- Prenez Sandoz Tamsulosin CR exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés Sandoz Tamsulosin CR en entier. NE PAS écraser ni mâcher les comprimés Sandoz Tamsulosin CR.
- Ce médicament a été prescrit pour vous seulement. NE PAS donner Sandoz Tamsulosin CR à une autre personne car il pourrait lui nuire, et ce, même si les symptômes que cette personne présente sont semblables aux vôtres.
- Si vous cessez de prendre ce médicament pendant plusieurs jours ou plus longtemps, consultez votre professionnel de la santé avant de recommencer à prendre Sandoz Tamsulosin CR
- Sandoz Tamsulosin CR peut être pris avec ou sans nourriture

Dose habituelle

Vous devez prendre un comprimé (0,4 mg) une fois par jour à la même heure tous les jours.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Tamsulosin CR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose de Sandoz Tamsulosin CR à votre heure habituelle, vous pouvez la prendre plus tard au cours de la journée.
- Si vous oubliez complètement de prendre votre dose pendant la journée, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à votre heure habituelle.
- NE PAS prendre deux doses pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Tamsulosin CR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Tamsulosin. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- éjaculation anormale
- mal de tête
- écoulement nasal ou congestion nasale (rhinite)
- diarrhée
- vomissements
- mal de coeur (nausées)
- constipation
- faiblesse (asthénie)
- vision trouble ou problèmes visuels
- saignements de nez (épistaxis)
- éruptions cutanées graves (érythème polymorphe, dermatite exfoliative)
- sécheresse de la bouche
- sensibilité de la peau à la lumière
- malaise à la poitrine

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Courant			
Étourdissements : plus particulièrement en se levant après avoir été assis ou couché		✓	
Peu courant			
Palpitations (sensation de battements du cœur rapides qui peuvent être plus forts)		✓	
Urticaire (éruptions cutanées et démangeaisons)			✓
Hypotension orthostatique (baisse de la tension artérielle) : lorsque vous vous levez rapidement après avoir été assis ou couché, parfois accompagnée d'étourdissements		✓	
RARE			
Évanouissement			✓
Réaction allergique (hypersensibilité) : enflure locale soudaine des tissus mous du corps (p. ex., la gorge ou la langue), difficulté à respirer et/ou démangeaisons et éruption cutanée (oedème de Quincke)			✓
TRÈS RARE			
Priapisme (érection involontaire douloureuse et prolongée)			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, formation d'ampoules			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
et/ou desquamation de la peau et/ou à l'intérieur des lèvres, au niveau des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux accompagnées de fièvre, de frissons, de mal de tête, de toux, de courbatures ou de glandes enflées			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entreposer à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Tamsulosin CR, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada \(https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) ou en téléphonant le promoteur, Sandoz Canada Inc. au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Dernière révision : 24 Juillet 2024