

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

Pr **SANDOZ TAMSULOSIN**

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine

Capsules de 0,4 mg à libération prolongée, à prise orale

USP

Antagoniste sélectif des  
sous-types des récepteurs  $\alpha_{1A}$ -adrénergiques  
de la prostate

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

Date de l'autorisation initiale :  
19 novembre 2008

Date de révision :  
31 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283816

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2024-05
----------------------------	---------

### TABLE 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

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 16 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15

9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action .....	20
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	26
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	30
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>33</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>33</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>35</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....</b>		<b>36</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Sandoz Tamsulosin (capsules à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine) 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 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 de Sandoz Tamsulosin 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**

Personnes âgées (> 65 ans) : Il a été démontré que le chlorhydrate de tamsulosine était un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Sandoz Tamsulosin 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 Sandoz Tamsulosin, y compris un œdème de Quincke d'origine médicamenteuse. Pour la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit.
- Sandoz Tamsulosin 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 (chlorhydrate de tamsulosine) administré à raison de 0,4 mg une fois par jour est recommandé pour le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU)

associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Selon les symptômes et/ou le débit urinaire du patient, la dose peut être portée à 0,8 mg une fois par jour. Si l'administration de tamsulosine à raison de 0,4 ou de 0,8 mg est interrompue longtemps ou pendant plusieurs jours, le traitement devrait être repris à la dose de 0,4 mg une fois par jour.

#### **4.4 Administration**

Sandoz Tamsulosin doit être administré environ une demi-heure après le même repas chaque jour.

L'administration de Sandoz Tamsulosin 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 capsules de Sandoz Tamsulosin. 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, 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 (chlorhydrate de tamsulosine) 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 signalé. 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 tamsulosine 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 antipoison 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	Capsule à libération prolongée / 0,4 mg / correspondant à 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine	<p>Cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, polyacrylate, polysorbate 80 et talc.</p> <p>L'enveloppe de la capsule contient : carmin d'indigo, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge.</p> <p>L'encre pour l'inscription sur les capsules contient de l'encre noir TekPrint SW-9008 (en ordre alphabétique) : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, eau purifiée, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol et solution d'ammoniaque forte. Opacode Black S-1-27794 : Alcool méthylique industriel 74 OP, oxyde de fer noir JPE, alcool isopropylique, alcool N-butylique, propylène glycol, eau purifiée, gomme laque - 47,5% (22% estérifié) IN IMS 74 OP.</p>

Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) est présenté sous forme de pastilles pelliculées à libération modifiée, insérées dans des capsules de gélatine dure de taille 2 dont la tête est de couleur vert olive et le corps, de couleur orange. L'inscription « 0.4 » est imprimée dans l'axe, sur les deux côtés.

### Conditionnement

Sandoz Tamsulosin est disponible en bouteilles de HDPE de 100 capsules à libération prolongée.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Comme c'est le cas avec tous les antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, une diminution de la tension artérielle peut survenir chez certaines personnes durant le traitement par Sandoz Tamsulosin. 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'allonger jusqu'à ce que les symptômes s'estompent.**

**Les patients qui commencent un traitement par Sandoz Tamsulosin devraient éviter les situations où une syncope pourrait causer des blessures (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).**

### Généralités

Sandoz Tamsulosin 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 capsules à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine 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, 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 le CYP2D6. Sandoz Tamsulosin ne devrait pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole). De plus, Sandoz Tamsulosin 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 devrait être utilisé avec prudence en association avec la cimétidine.
- Sandoz Tamsulosin ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres agents alpha-bloquants adrénérgiques.
- La prudence est de mise lorsque des agents alpha-bloquants adrénérgiques, dont Sandoz Tamsulosin, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les alpha-bloquants adrénérgiques 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 à l'administration concomitante de warfarine et de Sandoz Tamsulosin.

Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Hépatique**

Le traitement des patients présentant une atteinte 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 tests de laboratoire**

Aucune interaction entre Sandoz Tamsulosin et les épreuves de laboratoire n'est connue. Le traitement par Sandoz Tamsulosin 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 alpha<sub>1</sub>-bloquant, y compris la tamsulosine, a été signalée durant la surveillance post-commercialisation. La plupart des rapports concernaient les patients recevant la tamsulosine, mais, dans certains cas, le traitement par tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart de ces cas, le traitement par tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie (2 à 14 jours), mais des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été signalés chez des patients qui ne recevaient plus de tamsulosine depuis plus longtemps. Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. L'ophtalmologue du patient 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 alpha<sub>1</sub>-bloquant, y compris Sandoz Tamsulosin, 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 signalés 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 alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, d'autres symptômes peuvent survenir (étourdissements et hypotension orthostatique). Lors de deux études à double insu et contrôlées par placebo menées aux États-Unis (études 1 et 2), on recherchait la présence d'une hypotension orthostatique à chaque visite. Trois cas (0,6 %) ont été signalés parmi les patients qui recevaient des capsules de tamsulosine.

Chez 2102 patients admis aux études cliniques contrôlées par placebo qui ont été réalisées aux États-Unis, en Europe et au Japon, 0,3 % des patients recevant des capsules de tamsulosine ont manifesté une hypotension orthostatique, 10,2 %, des étourdissements et 0,7 %, des vertiges; chez les patients recevant un placebo, l'incidence d'hypotension orthostatique, d'étourdissements et de vertiges se chiffrait respectivement à 0,1 %, à 7,2 % et à 0,4 %.

Dans les cas où l'hypotension orthostatique peut être dangereuse en raison de la profession du 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.

## Rénal

La prudence est de mise chez les patients présentant une atteinte 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 observés au cours des études cliniques](#)). Des cas de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'éjaculation sèche ont été signalés durant la surveillance post-commercialisation.

Les patients devraient être informés du risque de priapisme associé au traitement par Sandoz Tamsulosin 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 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 tamsulosine n'a que rarement été signalée. Si un patient signale avoir déjà eu une allergie grave ou menaçant la vie aux sulfamides, l'administration de Sandoz Tamsulosin devrait se faire

avec prudence.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Sandoz Tamsulosin 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 (30 000 et 5 000 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 n'est pas indiqué chez la femme.

### **7.1.3 Enfants**

Sandoz Tamsulosin 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 signalés 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**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients âgés recevant de la tamsulosine. Des études comparatives croisées sur l'exposition globale aux capsules de tamsulosine (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 tamsulosine sont un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -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 le chlorhydrate de tamsulosine (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.*

L'incidence des effets indésirables survenant pendant le traitement a été confirmée par les résultats de six études cliniques à court terme et contrôlées par placebo. Lors de ces études, qui ont été réalisées aux États-Unis et en Europe, on a administré de la tamsulosine à raison de 0,1 à 0,8 mg/jour. On a ainsi pu évaluer l'innocuité du produit chez 1783 patients recevant de la tamsulosine et 798 patients recevant un placebo. Les données indiquent que la tamsulosine est généralement bien tolérée à des doses quotidiennes variant entre 0,1 et 0,8 mg. Les effets indésirables observés étaient habituellement légers, passagers et spontanément résolutifs. Le Tableau 1 résume les effets indésirables survenus pendant le traitement chez 1 % des patients recevant de la tamsulosine ou un placebo au cours de ces six études à court terme et contrôlées par placebo (menées aux États-Unis et en Europe).

On n'a enregistré aucun nouveau type d'effet indésirable après un traitement prolongé par la tamsulosine. Les effets indésirables signalés le plus souvent par les patients recevant de la tamsulosine comparativement aux sujets recevant un placebo lors des études à court terme étaient comparables aux effets indésirables signalés lors des études à long terme.

**Tableau 2 : Effets indésirables survenant pendant le traitement chez 1% des patients recevant la tamsulosine ou un placebo lors des études à court terme et contrôlées par placebo (É.-U. et Europe)<sup>1</sup>**

Système ou appareil / Effet indésirable	Tamsulosine (N = 1783)	Placebo (N = 798)
<b>Organisme Entier</b>		
Céphalées	14,7 %	15,5 %
Infection	7,9 %	6,8 %
Douleur	7,6 %	7,3 %
Asthénie	6,1 %	5,0 %
Dorsalgie	6,2 %	4,5 %
Douleur abdominale	3,4 %	4,3 %
Douleur thoracique	3,3 %	3,1 %
Blessure accidentelle	2,1 %	3,0 %
Syndrome grippal	2,1 %	2,9 %
Cervicalgie	1,0 %	1,1 %

<b>Système ou appareil / Effet indésirable</b>	<b>Tamsulosine (N = 1783)</b>	<b>Placebo (N = 798)</b>
Fièvre	1,0 %	1,0 %
Frissons	0,7 %	1,0 %
Malaises	0,4 %	1,1 %
<b>Appareil Cardiovasculaire</b>		
Hypertension	0,9 %	1,1 %
<b>Appareil Digestif</b>		
Diarrhée	4,4 %	4,4 %
Dyspepsie	3,8 %	5,4 %
Nausées	2,6 %	2,9 %
Constipation	1,3 %	1,4 %
Trouble dentaire	1,1 %	0,9 %
<b>Troubles Métaboliques Et Nutritionnels</b>		
Œdème périphérique	0,8 %	1,0 %
<b>Appareil Locomoteur</b>		
Arthralgie	3,0 %	3,3 %
Myalgie	1,7 %	2,1 %
Arthrite	1,1%	1,0 %
<b>Système Nerveux</b>		
Étourdissements	11,8 %	8,9 %
Somnolence	2,5 %	1,5 %
Insomnie	1,7 %	0,6 %
Hypertonie	1,1 %	1,5 %
Baisse de la libido	1,2 %	0,9 %
Paresthésie	0,4 %	1,1 %
<b>Appareil Respiratoire</b>		
Rhinite	11,6 %	6,9 %
Pharyngite	4,3 %	3,9 %

<b>Système ou appareil / Effet indésirable</b>	<b>Tamsulosine (N = 1783)</b>	<b>Placebo (N = 798)</b>
Exacerbation de la toux	3,1 %	2,4 %
Sinusite	2,1 %	1,3 %
Dyspnée	1,1 %	1,1 %
Trouble pulmonaire	1,1 %	0,9 %
<b>Peau Et Phanères</b>		
Éruption cutanée	1,8 %	1,8 %
Prurit	1,0 %	1,0 %
Sudation	1,1 %	0,8 %
<b>Appareil Génito-Urinaire</b>		
Anomalie de l'éjaculation	8,7 %	0,5 %
Infection urinaire	1,5 %	0,4 %
Dysurie	1,2 %	1,3 %
Impuissance	1,2 %	1,5 %

<sup>1</sup> On a combiné les effets indésirables signalés chez les patients qui recevaient de 0,1 à 0,8 mg de tamsulosine par jour.

Les réactions indésirables survenant chez <1 % des patients recevant la tamsulosine et le placebo comprennent l'amblyopie, soit respectivement à une incidence de 0,6 % et de 0,2 %.

La tamsulosine n'a été associée à aucune modification cliniquement importante des résultats des analyses d'urine ou des épreuves biochimiques ou hématologiques standard.

Le Tableau 3 énumère les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont incité ≥ 0,5 % des patients recevant la tamsulosine (N = 1783) ou un placebo (N = 798) à interrompre leur participation aux études à court terme et contrôlées par placebo aux États-Unis et en Europe. Les effets indésirables les plus fréquents parmi ceux qui ont motivé l'interruption du traitement par la tamsulosine étaient les étourdissements, l'asthénie, les anomalies d'éjaculation et la douleur thoracique.

**Tableau 3 : Description des abandons enregistrés chez ≥ 0,5% des patients recevant la tamsulosine ou un placebo lors des études cliniques à court terme et contrôlées par placebo qui ont été menées aux États-Unis et en Europe <sup>1</sup>**

<b>Appareil ou système / Effet indésirable</b>	<b>Tamsulosine (N = 1783)</b>	<b>Placebo (N = 798)</b>
<b>Organisme Entier</b>		
Asthénie	0,7 %	0,6 %

Appareil ou système / Effet indésirable	Tamsulosine (N = 1783)	Placebo (N = 798)
Céphalées	0,4 %	0,6 %
Douleur thoracique	0,5 %	0,3 %
<b>Système Nerveux</b>		
Étourdissements	1,4 %	0,9 %
<b>Appareil Génito-Urinaire</b>		
Anomalie d'éjaculation <sup>2</sup>	0,6 %	0 %

<sup>1</sup> On a combiné les effets indésirables des patients qui recevaient de la tamsulosine à raison de 0,1 à 0,8 mg par jour.

<sup>2</sup> Une anomalie de l'éjaculation se définissait comme une absence d'éjaculation, un trouble de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde ou une éjaculation moindre. Les anomalies de l'éjaculation étaient proportionnelles à la dose dans les études américaines : 8,4 % dans le groupe recevant 0,4 mg et 18,1 % dans le groupe recevant 0,8 mg. Les abandons du traitement motivés par les anomalies de l'éjaculation étaient aussi proportionnels à la dose : 1,6 % dans le groupe recevant 0,8 mg et 0 % dans le groupe recevant 0,4 mg de tamsulosine ou un placebo.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant le traitement par le 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, nausées 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 de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption, prurit, urticaires

**Troubles vasculaires** : hypotension orthostatique

> 0,01 % et < 0,1 %

**Troubles du système nerveux** : syncope

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : œdème de Quincke

< 0,01 %

**Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur** : priapisme

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : 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 signalés 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 alpha<sub>1</sub>-bloquant, y compris la tamsulosine, a été signalée lors de la surveillance post-commercialisation (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**

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la tamsulosine et les autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques n'ont pas été déterminées. Cependant, on peut s'attendre à des interactions, et l'administration concomitante des capsules de tamsulosine et d'antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques devrait se faire avec prudence.

On n'a observé aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative lorsque les capsules Sandoz Tamsulosin 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 tamsulosine 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 tamsulosine 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 Sandoz Tamsulosin est administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 à des faibles métaboliseurs du CYP2D6, Sandoz Tamsulosin ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole). Sandoz Tamsulosin doit être administré avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.

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

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

**Nifédipine, aténolol et énalapril** : Aucun ajustement posologique ne s'est révélé nécessaire lorsque la tamsulosine était administrée 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, la prise des capsules de tamsulosine à 0,4 mg pendant sept jours, puis des capsules de tamsulosine 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 de Sandoz Tamsulosin.



**Digoxine et théophylline** : Aucun ajustement posologique ne s'est révélé nécessaire lorsque Sandoz Tamsulosin 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 tamsulosine à 0,4 mg/jour pendant deux jours, puis des capsules de tamsulosine 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** : Aucun ajustement posologique ne s'est révélé nécessaire lorsque Sandoz Tamsulosin était administré 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 administré par voie intraveineuse (dose unique) ont été évaluées chez 10 volontaires sains (âgés entre 21 et 40 ans). Les capsules de tamsulosine 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 aucun ajustement de la posologie de Sandoz Tamsulosin.

**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 tamsulosine 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. Par conséquent, Sandoz Tamsulosin devrait être utilisé 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'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments pourrait entraîner une hypotension symptomatique. Par conséquent, l'administration concomitante d'agents alpha-bloquants adrénergiques, dont Sandoz Tamsulosin, et d'inhibiteurs de la PDE5 devrait se faire avec prudence.

#### **Autres agents alpha-bloquants adrénergiques**

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

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC <sup>1</sup>	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 tamsulosine 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 devrait être utilisé avec prudence en association avec la cimétidine.
Kétoconazole	EC <sup>2</sup>	L'administration concomitante de kétoconazole a augmenté la C <sub>max</sub> et l'ASC entre le temps zéro et l'infini (ASC <sub>∞</sub> ) de la tamsulosine par des facteurs de 2,2 et 2,8 fois, respectivement.	Sandoz Tamsulosin ne devrait pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Paroxétine	EC <sup>2</sup>	L'administration concomitante de paroxétine a augmenté la C <sub>max</sub> et l'ASC <sub>∞</sub> de la tamsulosine par des facteurs d'environ 1,3 et 1,6, respectivement.	Les augmentations de la C <sub>max</sub> et de l'ASC de la tamsulosine ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.
Antagonistes des récepteurs alpha <sub>1</sub> -adrénergiques	T <sup>3, 4</sup>	L'administration concomitante d'autres antagonistes des récepteurs alpha <sub>1</sub> -adrénergiques peut entraîner des effets hypotenseurs.	Sandoz Tamsulosin ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres agents alpha-bloquants adrénrgiques.
Digoxine ou théophylline	EC <sup>3, 5</sup>	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 n'est nécessaire lorsqu'il est

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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 alpha-bloquants adrénergiques, dont Sandoz Tamsulosin, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5.
Antihypertenseurs (p. ex., nifédipine, énalapril et aténolol)	EC <sup>6</sup>	La tamsulosine n'a pas nui 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.  L'administration concomitante de tamsulosine n'a pas altéré les concentrations minimales de ces médicaments.	Aucun ajustement de la posologie de la nifédipine, de l'énalapril ou de l'aténolol n'a été nécessaire chez les patients à qui Sandoz Tamsulosin a été administré.
Érythromycine	T <sup>7</sup>	L'érythromycine est un inhibiteur modéré du CYP3A.	Sandoz Tamsulosin devrait être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.
Furosémide	EC <sup>8</sup>	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 administré par voie intraveineuse (dose unique) ont été évaluées chez 10 volontaires sains (âgés entre 21 et 40 ans). Les capsules de tamsulosine n'ont exercé	Aucun ajustement posologique ne s'est révélé nécessaire lorsque la tamsulosine était administré en concomitance avec du furosémide.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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 <sub>max</sub> et de l'ASC de la tamsulosine, ces effets ne devraient pas avoir de portée clinique et ne nécessitent aucun ajustement de la posologie de Sandoz Tamsulosin.	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction entre la tamsulosine et les épreuves de laboratoire n'est connue. Le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine 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

Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) est un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -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 envers les récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate humaine. On a identifié au moins trois sous-types distincts de récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques :  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  et  $\alpha_{1D}$ ; chez l'humain, leur distribution varie d'un organe et d'un tissu à l'autre. Environ 70 % des récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate humaine sont du sous-type  $\alpha_{1A}$ .

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 alpha1-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  $\alpha_{1D}$  dans la vessie humaine obstruée puisse réduire la suractivité du détroisor et soulager les symptômes de rétention.

Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) n'est pas destiné au traitement de l'hypertension.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

## 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** Chez un sujet à jeun, l'absorption de la tamsulosine contenue dans la préparation à libération prolongée de tamsulosine à 0,4 mg est essentiellement complète (> 90 %) après l'administration par voie orale. La concentration maximale ( $T_{max}$ ) est atteinte entre quatre et cinq heures chez le sujet à jeun et entre six et sept heures lorsque la tamsulosine est prise avec des aliments. Le retard du  $T_{max}$  que l'on observe lorsque la tamsulosine est administrée avec des aliments se révèle bénéfique puisqu'il a pour effet d'uniformiser le profil des concentrations plasmatiques de la tamsulosine, d'où une fluctuation moindre des concentrations maximale et minimale découlant de l'administration de doses multiples. La prise de tamsulosine entraîne une augmentation de 30 % de la biodisponibilité (ASC) chez le sujet à jeun, comparativement à une augmentation de 40 à 70 % de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) chez le sujet qui n'est pas à jeun. Les aliments exercent un effet systématique sur les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine, peu importe que la tamsulosine soit prise avec un petit déjeuner léger ou à forte teneur en gras (Tableau 5).

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens suivant l'administration monoquotidienne de tamsulosine à 0,4 mg ou à 0,8 mg chez des sujets à jeun ou des sujets ayant pris un petit déjeuner léger ou à forte teneur en gras**

Paramètre pharmacocinétique	0,4 mg une fois par jour à des volontaires sains (âgés de 18 à 32 ans)		0,8 mg par jour à des volontaires sains (âgés de 55 à 75 ans)		
	Petit déjeuner léger	À jeun	Petit déjeuner léger	Petit déjeuner à forte teneur en gras	À jeun
ASC (ng·h/mL)	151	199	440	449	557
T <sub>max</sub> (heures) <sup>1</sup>	6,0	4,0	7,0	6,5	5,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,1	17,1	29,8	29,1	41,6
C <sub>min</sub> (ng/mL)	3,8	4,0	12,3	13,5	13,3
Rapport C <sub>max</sub> /C <sub>min</sub>	3,1	5,3	2,7	2,5	3,6

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique de tamsulosine en fonction du temps au cours de l'intervalle posologique

T<sub>max</sub> : intervalle médian précédant l'obtention de la concentration maximale

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale de tamsulosine observée

C<sub>min</sub> : concentration minimale observée

Les coefficients de variation (CV%) pour la C<sub>max</sub> et l'ASC se situent généralement entre 35 et 53% chez l'ensemble des patients.

<sup>1</sup> médiane

**Distribution :** Après l'administration par voie intraveineuse à dix hommes sains d'âge adulte, le volume de distribution apparent moyen de la tamsulosine à l'état d'équilibre 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<sub>1</sub>-glycoprotéine acide (α<sub>1</sub>-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. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire 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 Sandoz Tamsulosin, 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' $\alpha_1$ -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 à libération prolongée de Sandoz Tamsulosin se caractérise par une pharmacocinétique dépendante de la vitesse d'absorption, la demi-vie apparente de la tamsulosine passe à environ 9 à 13 heures chez les volontaires sains et à 14 à 15 heures chez les sujets cibles.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Sandoz Tamsulosin n'est pas indiquée 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](#)). La pharmacocinétique de la tamsulosine chez les enfants n'a pas été évaluée.
- **Personnes âgées** : Des études croisées sur les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine, plus particulièrement l'exposition globale à la tamsulosine (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 la tamsulosine est un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (0,4 mg et 0,8 mg, une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans.
- **Sexe** : Sandoz Tamsulosin 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' $\alpha_1$ -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'ajuster la posologie de Sandoz Tamsulosin chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger à modéré.

- **Insuffisance rénale :** On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets qui présentaient une atteinte 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' $\alpha_1$ -GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées plutôt constantes. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de Sandoz Tamsulosin chez les patients présentant une telle insuffisance rénale. Les patients atteints 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), protéger de la chaleur et de l'humidité.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

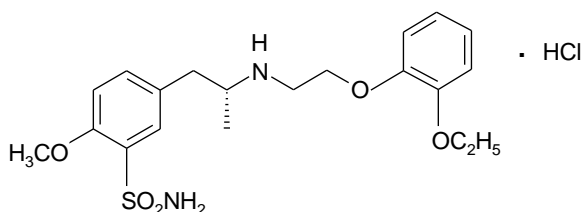
### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tamsulosine  
Nom chimique : monochlorhydrate de (-)-(R)-5-[2-[[2-o-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$ ; 445.0 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de tamsulosine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. La température de fusion est de 228 à 230 °C. Il est légèrement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, insoluble dans les solvants organiques non polaires (hexane).

Solubilité :

Milieux solvants	Solubilité (mg/mL)	
	25 °C	37 °C
eau	7,8	9,2
0,1M HCl, pH 1,2	1,7	3,7
0,15 M tampon phosphate, pH 3,0	7,3	9,5
0,15 M tampon phosphate, pH 6,8	8,1	7,8
0,15 M tampon phosphate, pH 8,0	2,1	1,4
éthanol	0,12	-

pH (solution de tamsulosine à 1 %) : 4,8 – 5,3

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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Quatre études cliniques contrôlées par placebo et une étude clinique contrôlée par un traitement actif, toutes de grande envergure, ont permis d'évaluer la tamsulosine chez 2296 patients (1003 patients ont reçu de la tamsulosine à 0,4 mg une fois par jour, 491 ont reçu de la tamsulosine à 0,8 mg une fois par jour et 802 étaient des témoins). Ces études, qui ont été menées aux États-Unis et en Europe, confirment l'administration monoquotidienne de tamsulosine à 0,4 mg et à 0,8 mg.

La tamsulosine a été évaluée à fond dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et contrôlées par placebo, d'une durée de 13 semaines. Ces deux études (étude 1 et étude 2), qui ont été réalisées aux États-Unis, portaient sur 1486 hommes présentant des signes et des symptômes d'HBP. Le questionnaire standard de l'AUA permettant de déterminer le pointage total des symptômes visait à évaluer les symptômes irritatifs (pollakiurie, miction impérieuse et nycturie) et les symptômes dénotant une obstruction (retard à la miction, miction incomplète, miction intermittente et jet faible). Une baisse du pointage témoigne d'une amélioration des symptômes.

Le débit urinaire de pointe était mesuré à toutes les visites. Une augmentation du débit urinaire de pointe par rapport aux valeurs de départ évoque une diminution de l'obstruction urinaire.

Lors de l'étude 1, le débit urinaire de pointe était mesuré au moment où la concentration plasmatique était censée être maximale (4 à 8 heures après l'administration). Lors de l'étude 2, le débit urinaire de pointe était mesuré au moment où la concentration plasmatique était censée être maximale pendant les deux premières semaines de l'étude à double insu (4 à 8 heures après l'administration), puis au moment où la concentration plasmatique était censée être minimale (24 à 27 heures après l'administration) pendant le reste de l'étude. Dans le cadre des deux études, les patients recevaient un placebo, de la tamsulosine à 0,4 mg une fois par jour ou de la tamsulosine à 0,8 mg une fois par jour, après répartition aléatoire. Les patients qui devaient recevoir de la tamsulosine à 0,8 mg une fois par jour recevaient d'abord une dose de 0,4 mg une fois par jour pendant une semaine avant d'augmenter à 0,8 mg une fois par jour.

**Tableau 6** Variation moyenne des valeurs entre le départ et la fin de l'étude sur les plans du pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA (0 à 35) et du débit urinaire de pointe (ml/sec)

	Pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA		Débit urinaire de pointe	
	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne
<b>Étude 1<sup>†</sup></b>				
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

	Pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA		Débit urinaire de pointe	
	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne
<b>Étude 1 <sup>†</sup></b>				
Placebo	19,6 n = 254	- 5,5 n = 246	9,75 n = 254	0,52 n = 253
<b>Étude 2 <sup>**</sup></b>				
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 ( $p \leq 0,050$ ); selon la méthode des tests multiples de Bonferroni-Holm)

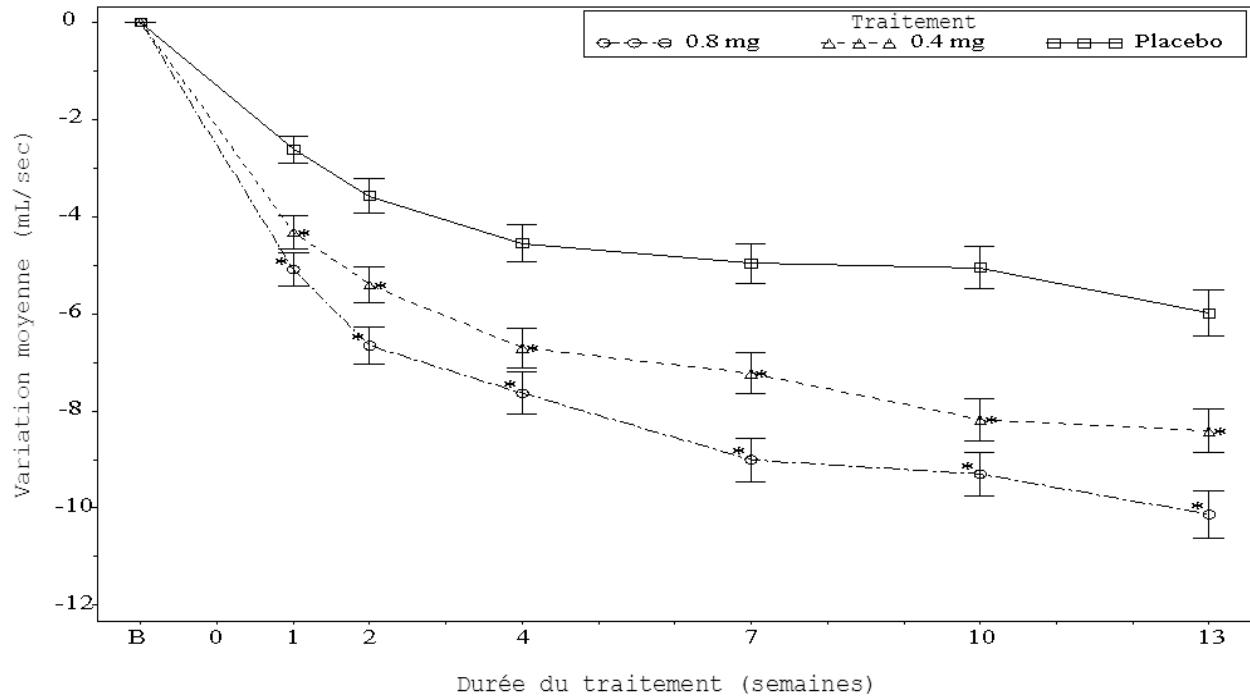
<sup>†</sup> : Débit urinaire de pointe mesuré 4 à 8 heures après l'administration à la fin de l'étude

<sup>\*\*</sup> : Débit urinaire de pointe mesuré 24 à 27 heures après l'administration à la fin de l'étude

Lors des études 1 et 2, dans les deux groupes de traitement par tamsulosine, le pointage total moyen sur l'échelle des symptômes de l'AUA en fin d'étude était meilleur que le pointage total moyen sur l'échelle des symptômes de l'AUA en début d'étude (Tableau 6). L'amélioration des symptômes était statistiquement significative dans les deux groupes de traitement ( $p \leq 0,05$ ) par rapport au groupe placebo.

À la première évaluation, une semaine après le début du traitement, on a observé une diminution des symptômes. Dans les deux groupes qui recevaient de la tamsulosine lors de l'étude 1, comparativement au groupe placebo, on a enregistré une amélioration significative par rapport aux valeurs de départ sur le plan du pointage total moyen sur l'échelle des symptômes de l'AUA (Figure 1). L'amélioration a persisté jusqu'à la fin de l'étude.

**Figure 1** Variation moyenne ( $\pm$  é.-t.) du pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA (0 à 35) depuis le début de l'étude.



\*Différence significative par rapport au placebo ( $p \leq 0,050$ )

B = Valeur de départ, déterminée environ une semaine avant l'administration de la première dose à double insu pendant la semaine 0

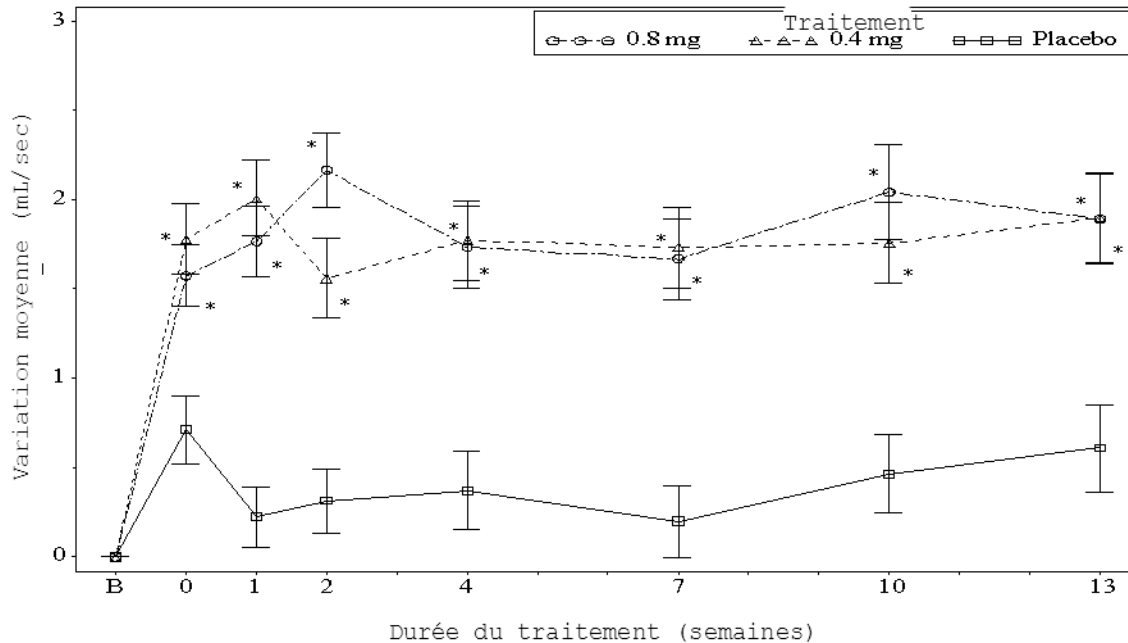
Note : Les patients recevant 0,8 mg ont reçu le traitement dosé à 0,4 mg pendant la première semaine

Note : Le pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA varie entre 0 et 35

Chez les patients qui recevaient de la tamsulosine, on a observé une augmentation statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) du débit urinaire de pointe 4 à 8 heures après l'administration de la première dose du traitement (Figure 2). Cette amélioration observée chez les patients recevant de la tamsulosine est demeurée évidente pendant toute la durée des études cliniques, tant chez les sujets qui recevaient 0,4 mg une fois par jour que chez ceux qui recevaient 0,8 mg une fois par jour.

Figure 2 Augmentation moyenne ( $\pm 1$  é.-t.) du débit urinaire de pointe (mL/sec)

Étude 1



\*Différence significative par rapport au placebo ( $p \leq 0,050$ )

B = Valeur de départ, déterminée environ une semaine avant l'administration de la première dose à double insu pendant la semaine 0

Note : La débitmétrie urinaire à la semaine 0 a été enregistrée 4 à 8 heures après l'administration de la première dose à double insu

Note : Les patients recevant 0,8 mg ont reçu le traitement dosé à 0,4 mg pendant la première semaine

Les sujets de cette étude ont répondu à un questionnaire standard sur la qualité de vie, lequel portait sur les aspects suivants : gêne fonctionnelle, inquiétude au sujet de la santé, caractère incommodant de l'affection, temps pendant lequel la maladie empêchait le patient de faire certaines choses. Dans les deux groupes de sujets recevant de la tamsulosine, comparativement au groupe placebo, l'amélioration était statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ. Une analyse des sous-groupes quant à l'effet de la tamsulosine à 0,4 ou à 0,8 mg, comparativement au placebo, sur la tension artérielle de sujets normotendus et de sujets dont l'hypertension n'était pas maîtrisée, a révélé que la tamsulosine n'exerçait pas d'effet hypotenseur cliniquement important (Tableau 7). Une absence semblable d'effet hypotenseur a été notée chez les sujets dont l'hypertension était maîtrisée (tension diastolique de base < 90 mmHg).

**Tableau 7** Variation moyenne de la tension artérielle (mmHg) entre le début de l'étude et la dernière visite lors de l'étude 1

	Traitements	Tension artérielle normale			Hypertension (non maîtrisée)*		
		n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne	n	Valeur de départ moyenne	Variation moyenne
Tension artérielle 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 artérielle 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

\* Sujets hypertendus dont la moyenne des deux lectures de la tension diastolique en position assise pendant l'évaluation du placebo à simple insu, peu importe le traitement que recevait le patient, était  $\geq 90$  mmHg.

Au total, 1547 sujets présentant des signes et des symptômes de l'HBP et ayant participé aux études à court terme menées aux États-Unis et en Europe ont continué de recevoir un traitement par tamsulosine dans le cadre de suivis contrôlés ou non contrôlés. Ces suivis ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la tamsulosine pendant plus de un an dans le traitement de l'HBP.

Les résultats de la prolongation de l'étude 1, laquelle a été effectuée aux États-Unis selon un protocole à double insu, contrôlé par placebo et à long terme, ont révélé que chez 269 patients recevant de la tamsulosine, le pointage total sur l'échelle des symptômes de l'AUA et le débit urinaire de pointe avaient continué de s'améliorer ( $p \leq 0,05$ ) pendant un an par rapport aux valeurs de départ.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée de biodisponibilité comparative à dose unique (1 x 0,4 mg) de Sandoz Tamsulosin et Flomax® a été menée chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun. Les données des 21 sujets ayant terminé l'étude sont résumées dans le tableau ci-dessous.

<b>Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test <sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance 90%</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	16,21 177,57 (51,60)	152,77 163,66 (36,67)	105,5	95,2 - 117,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	165,69 183,50 (53,89)	157,11 168,35 (36,73)	105,5	94,9 - 117,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12,90 13,37 (26,72)	12,46 13,49 (38,08)	103,5	89,0 - 120,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,45 (17,00)	5,38 (49,13)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	10,40 (20,08)	10,40 (18,72)		

<sup>1</sup> Capsules à libération prolongée Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> Capsules à libération prolongée Flomax® (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude croisée de biodisponibilité comparative à dose unique (1 x 0,4 mg) de Sandoz Tamsulosin et Flomax® a été menée chez des volontaires sains de sexe masculin dans des conditions d'alimentation (forte teneur en gras et en calories). Les données des 20 sujets ayant terminé l'étude sont résumées ci-dessous.

<b>Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance 90%</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	155,25 164,48 (37,12)	159,81 171,81 (40,78)	97,1	89,4 - 105,6
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	163,26 174,94 (41,63)	167,20 181,59 (44,32)	97,6	89,9 - 106,1

<b>Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance 90%</b>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8,95 9,489 (37,49)	8,34 8,86 (38,09)	107,4	93,6 - 123,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,05 (42,61)	10,1 (56,65)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	11,99 (29,96)	11,24 (25,77)		

<sup>1</sup> Capsules à libération prolongée Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> Capsules à libération prolongée Flomax® (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude croisée de biodisponibilité comparative à doses multiples de Sandoz Tamsulosin administré quotidiennement pendant 7 jours consécutifs (dose totale de 2,8 mg) et de Flomax® a été menée chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun. Les données des 25 sujets ayant terminé l'étude sont résumées dans le tableau ci-dessous.



<b>Tamsulosine (1 x 0,4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	187,62 205,13 (42,98)	205,36 225,85 (43,54)	91,4	83,4 - 100,0
C <sub>max</sub> (ng·h/mL)	17,82 18,94 (34,57)	18,86 20,11 (36,20)	94,5	85,7 – 104,3
C <sub>min</sub> (ng/mL)	3,29 3,86 (57,98)	3,64 4,24 (54,19)	90,5	80,9 – 101,3
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,42 (24,85)	4,67 (19,95)		
FI <sup>3</sup> (%)	188,26 (25,05)	180,24 (26,62)		

<sup>1</sup> Capsules à libération prolongée Sandoz Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> Capsules à libération prolongée Flomax® (chlorhydrate de tamsulosine), 0,4 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Cancérogénicité :

#### Cancérogénèse, 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 la tamsulosine augmente la prolactine chez l'humain. On ignore également si l'augmentation de l'incidence des tumeurs endocrines résultant de l'effet sur la prolactine chez les rongeurs présente un intérêt 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 sœurs 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 l'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

1. Flomax<sup>®</sup>, capsules à libération prolongée, 0,4 mg, numéro de contrôle de la présentation : 114264, Monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. 15 AOÛT 2007
2. Flomax<sup>®</sup> CR, comprimés à libération contrôlée, 0,4 mg, numéro de contrôle de la présentation : 277510, Monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. 19 DÉCEMBRE 2023

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

#### **PrSandoz® Tamsulosin**

Capsules à libération prolongée de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sandoz Tamsulosin** 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**.

#### **Pour quoi utilise-t-on Sandoz Tamsulosin?**

Sandoz Tamsulosin 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 agit-il?**

Sandoz Tamsulosin agit en relaxant les muscles dans la prostate et le 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 plus âgés.

La plupart des hommes âgés de plus de 50 ans présentent une 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;
- 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?**

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de tamsulosine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, polyacrylate, polysorbate 80 et talc.

L'enveloppe de la capsule contient : carmin d'indigo, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge.

L'encre pour l'inscription sur les capsules contient de l'encre TekPrint SW-9008 : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, eau purifiée, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol et solution d'ammoniaque forte. Opacode Black S-1-27794 : Alcool méthylique industriel 74 OP, oxyde de fer noir JPE, alcool isopropylique, alcool N-butylique, propylène glycol, eau purifiée, glaçage - 47,5% (22% estérifié) IN IMS 74 OP

**Sandoz Tamsulosin se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Capsules à libération prolongée contenant 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

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

- vous êtes allergique à la tamsulosine ou à tout autre ingrédient contenu dans Sandoz Tamsulosin 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 Sandoz Tamsulosin, 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 « sulfamides »;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez déjà pris de la tamsulosine et 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 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 ou jusqu'à ce que vous sachiez comment ce médicament vous affecte.
- **Évanouissement :**
  - Sandoz Tamsulosin 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, 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.**
- **Chirurgie :**
  - Avisez le professionnel de la santé que vous consultez pour la chirurgie du fait que vous prenez Sandoz Tamsulosin.
  - 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, 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 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 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 :**

- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle;
  - La prise de Sandoz Tamsulosin 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;
- kétoconazole (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?**

- Prenez Sandoz Tamsulosin exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé.
- Avalez les capsules Sandoz Tamsulosin en entier. NE PAS écraser, mâcher ni ouvrir les capsules à libération prolongée Sandoz Tamsulosin.
- Ce médicament a été prescrit pour vous seulement. NE PAS donner Sandoz Tamsulosin 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.
- Sandoz Tamsulosin peut être pris avec ou sans nourriture.

### **Dose habituelle :**

Vous devez prendre une capsule (0,4 mg) une fois par jour après le même repas chaque jour.

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Tamsulosin, 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 oubliez de prendre une dose de Sandoz Tamsulosin 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?**

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 cœur (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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
<b>Étourdissements</b> : plus particulièrement en se levant après avoir été assis ou couché		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Palpitations (sensation de battements du cœur rapides qui peuvent être plus forts)</b>		✓	
<b>Urticaire (éruptions cutanées et démangeaisons)</b>			✓
<b>Hypotension orthostatique (baisse de la tension artérielle)</b> : lorsque vous vous levez rapidement après avoir été assis ou couché, parfois accompagnée d'étourdissements		✓	



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	
<b>RARE</b>			
<b>Évanouissement</b>			✓
<b>Réaction allergique (hypersensibilité)</b> : enflure locale soudaine des tissus mous du corps (p. ex., la gorge ou la langue), difficulté à respirer et/ou démangeaisons et éruption cutanée (œdème de Quincke)			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Priapisme (érection involontaire douloureuse et prolongée)</b>			✓
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (éruption cutanée grave) : rougeur, formation d'ampoules 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, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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](https://www.canada.ca/fr/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 :**

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C), protéger de la chaleur et de l'humidité.

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

**Pour en savoir plus sur Sandoz Tamsulosin :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>) ou peut être obtenu en téléphonant au fabricant, Sandoz Canada Inc. au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 31 mai 2024