

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAMSULOSINE BIOGARAN LP 0,4 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tamsulosine.....	0,400
mg	
Equivalent à tamsulosine.....	0,367
mg	

Pour un comprimé à libération prolongée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés ronds, blancs, non sécables, d'un diamètre de 9 mm, comportant la mention « T9SL » gravée en creux sur une face et la mention « 0.4 » gravée en creux sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Symptômes des voies urinaires basses (SVUB) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé par jour.

La tamsulosine peut être prise avec ou sans aliments.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est justifié en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est justifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir également 4.3, Contre-indications).

Population pédiatrique

La tamsulosine n'est pas indiquée pour une utilisation chez les enfants.

La sécurité et l'efficacité de la tamsulosine chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier, sans être croqué ni mâché, car cela interfère avec la libération prolongée de la substance active.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, notamment angio-œdème induit par des médicaments, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, une baisse de la pression artérielle peut survenir chez un patient traité par tamsulosine ; celle-ci pouvant se manifester rarement par une syncope. Dès les premiers signes d'une hypotension orthostatique (sensations vertigineuses, faiblesse), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à la disparition des symptômes.

Avant toute instauration d'un traitement par tamsulosine, le patient doit être examiné afin d'exclure toute autre affection pouvant se manifester par les mêmes symptômes que ceux d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal et, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) doivent être effectués avant de commencer le traitement, ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min), le traitement sera instauré avec précaution, ces patients n'ayant pas fait l'objet d'études particulières.

Le « syndrome de l'iris hypotonique peropératoire » (SIHP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention chirurgicale.

Interrompre la tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré comme utile. Cependant, le bénéfice de l'arrêt du traitement n'a pas encore été établi. Des cas de SIHP ont également été rapportés chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine plus longtemps avant l'intervention chirurgicale.

Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par tamsulosine chez les patients chez qui il est prévu de procéder à une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome.

Au cours de la consultation pré-opératoire, les chirurgiens et les équipes ophtalmiques doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIHP au cours de l'intervention chirurgicale.

La tamsulosine ne doit pas être associée aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6.

La tamsulosine doit être utilisée avec prudence en cas d'association avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Il est possible que des débris de comprimé soient observés dans les selles.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Aucune interaction n'a été observée lorsque la tamsulosine était administrée en même temps que l'aténolol, l'énalapril ou la théophylline.

La cimétidine administrée de manière concomitante provoque une augmentation des taux plasmatiques de la tamsulosine ; le furosémide entraîne, par contre, une diminution de ce taux. Aucune modification de la posologie n'est cependant nécessaire tant que les taux restent dans les limites de la normale.

In vitro, la fraction libre de la tamsulosine plasmatique n'est pas modifiée par le diazépam, le propranolol, la trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine et la warfarine. La tamsulosine ne modifie pas non plus les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

Le diclofénac et la warfarine peuvent, cependant, augmenter la vitesse d'élimination de la tamsulosine.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut entraîner une exposition accrue au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante de kétoconazole (puissant inhibiteur connu du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,8 et 2,2, respectivement.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, a entraîné des augmentations de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine, de 1,3 fois et 1,6 fois respectivement, mais ces augmentations ont été jugées non cliniquement significatives.

L'administration simultanée d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques peut induire des effets hypotenseurs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le tamsulosine n'a pas d'indication chez la femme.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court et à long terme portant sur la tamsulosine. Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une anéjaculation ont été rapportés au cours de la phase post-autorisation.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis que des sensations vertigineuses peuvent se manifester.

4.8. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses (1,3 %)	Céphalées	Syncope		
Affections oculaires					Vision trouble, défauts visuels
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées, vomissements			Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	Angio- ?dème	Syndrome de Stevens-Johnson	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde, anéjaculation			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP), ont été associés au traitement par tamsulosine au cours de la surveillance post-commercialisation (voir également rubrique 4.4).

Expérience post-commercialisation : outre les événements indésirables répertoriés ci-dessus, des fibrillations auriculaires, des arythmies, des tachycardies et des dyspnées ont été rapportées en lien avec l'utilisation de la tamsulosine. Étant donné qu'il s'agit là d'événements rapportés spontanément dans le cadre d'une expérience post-commercialisation mondiale, la fréquence de

ces événements et le rôle de la tamsulosine dans l'origine des troubles ne peuvent pas être déterminés de façon certaine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage de tamsulosine peut éventuellement induire des effets hypotenseurs sévères. Des effets hypotenseurs sévères ont été observés à différents degrés de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, une assistance cardiovasculaire doit être apportée. La pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent être ramenées à la normale par une position allongée du patient. Si cette mesure ne suffit pas, on doit recourir à un remplissage vasculaire et, si nécessaire, à des vasopresseurs. La fonction rénale doit être surveillée et des mesures générales de soutien doivent être appliquées.

Il est peu probable que la dialyse soit utile car la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Parmi les moyens utilisés, les émétiques peuvent entraver l'absorption de la tamsulosine. Lorsqu'il s'agit de fortes quantités, un lavage gastrique peut être entrepris ; du charbon activé et un laxatif osmotique, tel que du sulfate de sodium, peuvent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, Alpha-bloquants, code ATC : G04C A02.

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie sélectivement et de façon compétitive aux récepteurs α_1 -adrénergiques postsynaptiques, en particulier aux sous-types α_1A et α_1D . Elle provoque la décontraction des muscles lisses prostatiques et urétraux.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal. Elle lève l'obstruction en détendant les muscles lisses de la prostate et de l'urètre et, par là même, améliore les symptômes éprouvés lors des mictions.

Elle améliore également les symptômes de rétention pour lesquels l'instabilité vésicale joue un rôle important.

Ces effets sur les symptômes accompagnant la rétention urinaire et les mictions se maintiennent durant un traitement à long terme. Les données observationnelles indiquent que l'utilisation de la tamsulosine peut retarder la nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'un cathétérisme.

Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques peuvent réduire la pression artérielle en diminuant les résistances périphériques. Cependant, aucune diminution de la pression artérielle cliniquement significative n'a été observée lors des études sur la tamsulosine.

Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et de recherche de doses, a été réalisée chez des enfants présentant une vessie neuropathique. Au total, 161 enfants ont été randomisés et traités soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg] et élevée [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était : le nombre de patients chez qui la « pression détrusorienne de fuite » (PDF) (ou LPP pour leak point pressure) a une valeur < 40 cm H₂O, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport à l'inclusion, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'urétérohydrose, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, tel qu'indiqué dans le journal des cathétérismes. Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Des analyses exploratoires supplémentaires dans des sous-groupes ont confirmé ces résultats (par exemple, l'âge, l'utilisation anticholinergique, le poids, les régions géographiques). Aucune réponse n'a été observée, quelle que soit la posologie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La formulation à libération prolongée de la tamsulosine assure une libération lente de la tamsulosine avec, comme résultat, une exposition adéquate sur 24 heures et une faible fluctuation.

La tamsulosine administrée sous forme de comprimés à libération prolongée est absorbée au niveau de l'intestin. Il est estimé qu'environ 57 % de la dose administrée est absorbée.

Le débit et l'importance de l'absorption de la tamsulosine administrée sous forme de comprimés de chlorhydrate de tamsulosine à libération prolongée ne sont pas affectés par l'alimentation.

La tamsulosine possède une pharmacocinétique linéaire.

Après une dose unique de tamsulosine à jeun, le pic des concentrations plasmatiques de tamsulosine est atteint en un temps médian de 6 heures. Lors de la phase d'équilibre, qui est atteinte au 4^e jour de prises multiples, le pic des concentrations plasmatiques de la tamsulosine survient entre la 4^e et la 6^e heure, que le patient soit à jeun ou non. Entre la 1^{re} dose et la phase d'équilibre, le pic des concentrations plasmatiques passe de 6 ng/mL à 11 ng/mL.

En raison des caractéristiques de libération prolongée des comprimés de tamsulosine à libération prolongée, la concentration minimale de tamsulosine dans le plasma équivaut à 40 % de la concentration plasmatique maximale, que le patient soit à jeun ou non.

Il existe une variation interindividuelle considérable des concentrations plasmatiques atteintes, aussi bien après une dose unique qu'après des doses multiples.

Distribution

Chez l'homme, la tamsulosine est liée à 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible (environ 0,2 L/kg).

Biotransformation

Étant métabolisée lentement, l'effet du premier passage de la tamsulosine est faible. La majeure partie de la tamsulosine est présente dans le plasma sous la forme inchangée de la substance active. Elle est métabolisée dans le foie.

Chez le rat, seule une très faible induction d'enzymes hépatiques microsomales est provoquée par la tamsulosine.

Aucun des métabolites n'est plus actif que le composé original.

Elimination

La tamsulosine et ses métabolites sont éliminés essentiellement par les urines. La quantité excrétée sous forme de substance active inchangée est de l'ordre de 4 à 6 % de la dose administrée en comprimés de tamsulosine à libération prolongée.

Après une dose unique de tamsulosine et lors de la phase d'équilibre, les demi-vies d'élimination ont été mesurées respectivement à 19 et 15 heures, environ.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à dose unique et à doses répétées ont été effectuées sur la souris, le rat et le chien. Entre autres, la toxicité sur la reproduction chez le rat, la cancérogenèse chez la souris et le rat, et la génotoxicité in vivo et in vitro ont été étudiées.

Le profil général de toxicité, tel qu'il est observé pour de fortes doses de tamsulosine, est cohérent avec les actions pharmacologiques connues des antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques.

A des doses très élevées, l'ECG est modifié chez le chien. Cette réponse est considérée comme non cliniquement pertinente. La tamsulosine ne possède pas de propriétés génotoxiques significatives.

Chez les rats et les souris femelles, une augmentation de l'incidence des modifications des glandes mammaires a été rapportée. Ces résultats, probablement issus d'une hyperprolactinémie et qui ne sont obtenus qu'à des doses très élevées, ne sont pas considérés comme pertinents.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau interne du comprimé :

Hypromellose, cellulose microcristalline, carbomère, silice colloïdale anhydre, oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium.

Couche externe du comprimé :

Cellulose microcristalline, hypromellose, carbomère, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes en PVC/PVDC:Alu.

Boîtes contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes en PVC/Aclar:Alu.

Boîtes contenant 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 417 744 5 4: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 417 745 1 5: 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 417 746 8 3: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 417 747 4 4: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 417 748 0 5: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 417 749 7 3: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 417 750 5 5: 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 417 751 1 6: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).

- 34009 417 752 8 4: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 417 753 4 5: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 417 754 0 6: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 417 755 7 4: 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 417 756 3 5: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 417 758 6 4: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 417 759 2 5: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 579 934 4 3: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 935 0 4: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 936 7 2: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 937 3 3: 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 939 6 2: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 940 4 4: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 579 941 0 5: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 579 942 7 3: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 579 943 3 4: 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 579 945 6 3: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 579 946 2 4: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).
- 34009 579 947 9 2: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).

- 34009 579 948 5 3: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).

- 34009 579 949 1 4: 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).

- 34009 579 951 6 4: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (oPA/Al/PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I