

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TAMSULOSINE BIOGARAN L.P. 0.4 mg, gélule à libération prolongée**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tamsulosine..... 0.4  
mg

Pour une gélule à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Une gélule par jour, à heure fixe, de préférence à la fin d'un petit déjeuner consistant (ou à défaut à la fin d'un autre repas).

La gélule doit être avalée avec un verre d'eau sans être croquée ni mâchée.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf rubrique 4.3 « contre-indications »).

#### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

### 4.3. Contre-indications

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes:

- antécédents d'hypotension orthostatique ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- antécédents d'angio-œdème avec la tamsulosine ;

- insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de CHILD-PUGH qui implique la présence simultanée et d'expression marquée, d'au moins quatre des cinq signes suivants : encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'antécédent de syncope mictionnelle.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

Avant de débuter un traitement par TAMSULOSINE BIOGARAN L.P., un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite à intervalles réguliers.

##### **Risque d'hypotension orthostatique :**

Chez certains sujets, une hypotension peut apparaître en orthostatisme. Elle peut conduire très rarement à une syncope. En cas de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs), le malade devra être allongé jusqu'à leur disparition complète.

Ces phénomènes, en général transitoires surviennent en début de traitement et n'empêchent pas sa poursuite. Le patient devra être clairement informé de leur survenue.

##### **Angi?dèmes :**

Un ?dème de la peau ou des muqueuses a été très rarement signalé. Dans ce cas, TAMSULOSINE BIOGARAN LP doit être immédiatement arrêté et le patient traité et surveillé jusqu'à disparition de l'?dème. La prescription de tamsulosine ne doit pas être reprise chez ces patients.

##### **Syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP) :**

Le «Syndrome de l'iris flasque per-opératoire» (SIFP, 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 le chlorhydrate de tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.

L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée. Au cours de la consultation pré-opératoire, les chirurgiens et leur équipe 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 SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

### **Précautions d'emploi**

- La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères..

Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs en conséquence ;

- chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire peut être poursuivi; mais, en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la tamsulosine devra être interrompu ;

- chez l'insuffisant rénal chronique, l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de la tamsulosine chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.

En revanche, la prudence s'impose chez l'insuffisant rénal sévère (clairance créatinine < 10 ml/min) car ces patients n'ont pas été étudiés ;

- chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient de plus particulièrement prendre en compte la survenue d'une hypotension orthostatique.

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

Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, ou de l'énalapril ou de la théophylline.

La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration, cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.

Lors des tests in vitro, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain.

De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

Cependant le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant 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 administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.

L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6 a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.

L'administration concomitante avec d'autres alpha1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

TAMSULOSINE BIOGARAN L.P. n'est pas indiqué chez la femme.

L'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine au cours de la grossesse et le passage du chlorhydrate de tamsulosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

#### Fertilité

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine.

Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

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

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs d'automobiles et les utilisateurs de machines en raison du risque d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement par la tamsulosine.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit: Très fréquent (?1/10); fréquent (? 1/100 <1/10); peu fréquent (?1/1,000 <1/100); rare (?1/10,000 <1/1,000); très rare (?1/10,000), non déterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables observés sont repris dans le tableau suivant :

<b>Classification MedDRA</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Rares</b>	<b>Très rares, y compris cas isolés</b>	<b>Non déterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)</b>
	<b>?1/100 &lt; 1/10</b>	<b>?1/1.000 &lt; 1/100</b>	<b>?1/10.000 &lt; 1/1.000</b>	<b>&lt; 1/10.000</b>	
Affections du système nerveux	Etourdissements (1,3%)	Céphalées	Syncope		
Affections oculaires					Vision trouble* Troubles de la vision*
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			

Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Rhinites			Epistaxis*
	Congestions nasales			
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement			Sécheresse buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, urticaire	Angi?dème	Syndrome de Stevens Johnson	Erythème polymorphe*
				Dermatite exfoliative*
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculation		Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie			

\* : Observés après commercialisation

#### Expérience après commercialisation:

Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine ([voir également la rubrique 4.4](#)).

En plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces événements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.

#### 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.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.

Dans ce cas, mettre le patient en position déclive afin de restaurer la pression artérielle et normaliser le rythme cardiaque et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardio-vasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques.

En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon activé et par un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium.

Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte-tenu de la liaison pratiquement totale de la tamsulosine aux protéines plasmatiques.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Alpha-bloquants / Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, code ATC : G04CA02.**

#### Mécanisme d'action

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques post-synaptiques sélectif des sous-types de récepteurs  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1D}$ . Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

#### Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.

Les effets de la tamsulosine sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.

Les alpha1-bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.

#### Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité 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 forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détrusorienne de fuite » (PDF) à une valeur <40 cm d'eau, 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 au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-uretère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée 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. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (voir rubrique 4.2).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Les microgranules contenues dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine libèrent le principe actif de façon progressive et programmée.

Cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nyctémère, autorisant ainsi la prise unique d'une gélule par 24 heures.

### **Absorption**

Le chlorhydrate de tamsulosine est rapidement et totalement absorbé (99 %) au niveau du tractus intestinal.

La biodisponibilité du chlorhydrate de tamsulosine est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du petit-déjeuner.

La pharmacocinétique des microgranules de chlorhydrate de tamsulosine est linéaire.

Après administration d'une dose unique au moment d'un repas standard, le pic plasmatique ( $C_{max}$ ) est atteint 6 heures après la prise.

Après administrations répétées, l'état d'équilibre plasmatique est atteint au 5<sup>ème</sup> jour et la concentration maximale est environ supérieure de 2/3 à la concentration maximale initiale.

Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques atteintes, que ce soit après prise unique ou prises répétées; les taux sanguins sont généralement inférieurs à 20 ng/ml, ils peuvent cependant parfois dépasser 30 ng/ml.

### **Distribution**

Chez l'homme, le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution (environ 0,2 L/kg).

### **Biotransformation**

L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible; la molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie.

Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomaux liée à la tamsulosine n'a été observée.

Les résultats in vitro suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Aucun des métabolites obtenus n'est plus actif ou plus toxique que la molécule initiale.

### **Élimination**

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. Environ 9 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée.

Chez les patients, après prise unique d'une gélule de tamsulosine au moment d'un repas, d'une part, et à l'état d'équilibre plasmatique, d'autre part, la demi-vie d'élimination est respectivement d'environ 10 et 13 heures.

La demi-vie terminale, après prise unique d'une gélule de tamsulosine, est en moyenne de 22 heures.

## Populations particulières

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine > 10 ml/min) et l'insuffisant hépatique (classe A et B de CHILD-PUGH), il existe une augmentation modérée des taux sanguins de chlorhydrate de tamsulosine qui ne justifie pas d'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose chez ce type de patients ([voir rubrique 4.4](#) : Précautions d'emploi).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les essais de toxicité aiguë permettent d'évaluer une DL 50 per os d'environ 700 mg/kg chez le rat et 1100 mg/kg chez la souris.

Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative:

- les doses sans effet toxique chez le rat sont de :
  - 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement ;
  - 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement ;
- les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres :
  - effets proprement pharmacologiques ;
  - effets sur la sphère génitale ;
  - effets fonctionnels hépatiques ;
- les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs ;
- les fonctions de reproduction ne sont pas altérées ;
- les études de cancérogénèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1;1) dispersion à 30%, polysorbate 80, laurilsulfate de sodium, citrate de triéthyle, talc.

Enveloppe de la gélule : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), gélatine.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Pour les plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu): 3 ans.

Pour les flacons (PEHD) : 3 ans.

Pour les plaquettes (PVC/PVDC/Alu) : 1 an.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

28, 30 ou 90 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu) ou (PVC/PVDC/Alu).

30 ou 500 gélules en flacon (PEHD) avec un bouchon en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### **BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 370 568 1 6 : 28 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu).
- 34009 370 569 8 4 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu).
- 34009 567 704 9 6 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Alu).
- 34009 370 570 6 6 : 28 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Alu).
- 34009 370 571 2 7 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Alu).
- 34009 567 705 5 7 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Alu).
- 34009 300 729 4 3 : 30 gélules en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).
- 34009 550 260 8 2 : 500 gélules en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.