ANSM - Mis à jour le : 21/10/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAMSULOSINE SANDOZ LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tamsulosine..... 0,400 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé à libération prolongée contient 17,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé marron, rond, biconvexe, gravé sur une face « 0.4 » et sur l'autre face « SZ ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes des voies urinaires basses en rapport avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé par jour à prendre pendant ou en dehors des repas.

Population particulières

Patients insuffisants rénaux : aucun ajustement de dose n’est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux.

Patients insuffisants hépatiques : aucun ajustement de dose n’est nécessaire pour les patients insuffisants hépatiques légers à modérés (voir aussi la rubrique 4.3).

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.

Mode d’administration

Voie orale.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédents d'angiœdème iatrogène.
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les autres alphabloquants, une hypotension peut apparaître dans certains cas lors de traitement par la tamsulosine et peut conduire, dans de rares cas, à une syncope. Dès l'apparition des premiers symptômes d'hypotension orthostatique (sensations vertigineuses, faiblesse), le patient devra s'asseoir ou s'allonger jusqu'à la disparition des symptômes.

Avant d'instaurer un traitement par la tamsulosine, le malade devra être examiné afin de pouvoir exclure les autres causes pouvant provoquer les mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal et, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant le début du traitement, et ensuite à intervalles réguliers.

La prudence s'impose lors d'un traitement avec tamsulosine chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), compte tenu de l'absence d'étude clinique chez ces patients.

Le «Syndrome de l'Iris Flasque Peropératoire» (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 tamsulosine. Le SIFP peut entraîner une augmentation des complications techniques pendant l'intervention. Il est déconseillé de débuter un traitement par tamsulosine chez les patients pour qui une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome est programmée.

L'interruption de la tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut éventuellement être utile ; cependant le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. En effet, des cas de SIFP ont été rapportés chez des patients chez lesquels la tamsulosine a été arrêtée longtemps avant l'intervention chirurgicale de la cataracte.

Au cours de la consultation préopératoire, 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.

La tamsulosine ne doit pas être donnée en association avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 chez les patients ayant le phénotype de faible métabolisation du CYP2D6.

La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

TAMSULOSINE SANDOZ LP contient du lactose et du sodium

TAMSUSOLINE SANDOZ LP, comprimé pelliculé à libération prolongée contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de

malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des études d'interaction ont été effectuées seulement chez l'adulte. Aucune interaction n'a été observée en cas d'administration concomitante avec l'aténolol, l'énalapril, ou la théophylline.

L'administration concomitante de cimétidine entraîne une élévation des taux plasmatiques de tamsulosine. L'administration concomitante de furosémide entraîne, quant à elle, une diminution des taux plasmatiques de tamsulosine; toutefois, dans la mesure où la concentration plasmatique de tamsulosine reste dans les valeurs normales, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

In vitro, ni le diazépam, ni le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitryptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ni la warfarine ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma. De même, la tamsulosine ne modifie pas les fractions libres du diazépam, propranolol, trichlormethiazide, chlormadinone.

Le diclofénac et la warfarine peuvent cependant augmenter le taux d'élimination de la tamsulosine.

L'administration concomitante de la tamsulosine avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 peut entraîner une augmentation de l'exposition à la tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (un inhibiteur puissant connu du CYP3A4) conduit à une augmentation de l'AUC et du C_{max} de la tamsulosine d'un facteur de 2,8 et 2,2 respectivement. La tamsulosine ne doit pas être donnée en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients ayant le phénotype de faible métabolisation du CYP2D6. La tamsulosine doit être utilisée avec précaution en association avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4.

L'administration concomitante de la tamsulosine avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, conduit à une augmentation du C_{max} et de l'AUC de la tamsulosine d'un facteur de 1,3 et 1,6 respectivement, mais sans signification clinique.

Il existe un risque théorique de majoration de l'effet antihypertenseur de la tamsulosine en cas d'association avec des substances susceptibles d'abaisser la pression artérielle, incluant les agents anesthésiques et les autres antagonistes des récepteurs ?1-adrénergiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La tamsulosine n'est pas indiquée pour le traitement des femmes.

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études de courte et longue durée avec la tamsulosine. Des cas de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde ou de défaillance de l'éjaculation ont été rapportés lors de l'expérience après autorisation de mise sur le marché.

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

Les effets de la tamsulosine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être avertis du risque de somnolence, de troubles de la vision, de sensations vertigineuses et de syncope liés à l'utilisation de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les comprimés à libération prolongée de tamsulosine ont été évalués dans deux essais cliniques menés en double aveugle *versus* placebo. Les évènements indésirables étaient pour la plupart légers et leur incidence généralement faible. L'effet indésirable le plus couramment observé fut une éjaculation anormale (se produisant approximativement chez 2 % des patients).

Les effets indésirables des comprimés à libération prolongée de tamsulosine ou d'une autre formule à base de tamsulosine sont classés par fréquence comme suit: fréquent (?1/100 à 1/10); peu fréquent (?1/1,000 à 1/100); rare (?1/10,000 à 1/1,000); très rare (1/10,000), y compris les cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements (1,3 %).

Peu fréquent : maux de tête.

Rare : syncope.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : vision floue*, déficience visuelle*.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations

Affections vasculaires

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite.

Fréquence indéterminée : épistaxis*.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, diarrhée.

Fréquence indéterminée : sécheresse buccale*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rash, prurit, urticaire.

Rare : angiœdème.

Très rare : syndrome de Stevens - Johnson.

Fréquence indéterminée : érythème multiforme*, dermatite exfoliative*.

Affections des organes de reproduction et du sein

*Fréquent : a*nomalies de l’éjaculation incluant éjaculation rétrograde et anéjaculation

Très rare : priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Peu fréquent : asthénie.

* Observés après la commercialisation

Comme avec les autres alphabloquants, des cas de somnolence, de trouble de la vision, de sécheresse buccale ou d'œdème peuvent être observés.

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 flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine au cours de la surveillance après commercialisation (voir rubrique 4.4)

Expérience après commercialisation : 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 évènements 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. signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage avec la tamsulosine peut potentiellement entraîner de graves effets d'hypotension. Des cas d'hypotension sévère ont été observés avec différents taux de surdosage.

Traitement

En cas d'hypotension aiguë survenant suite à un surdosage, une surveillance des paramètres cardio-vasculaires doit être effectuée. La tension artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque être normalisée en allongeant le patient. Si cette mesure ne s'avère pas suffisante, des produits augmentant la volémie et, si nécessaire, des vasopresseurs pourraient être utilisés. Une surveillance de la fonction rénale doit être mise en place et des mesures générales de soutien devront être appliquées.

La mise sous dialyse est une mesure qui semble peu utile, compte-tenu de la très forte liaison de la tamsulosine aux protéines plasmatiques. Des mesures, telles que les vomissements, peuvent-être prises pour empêcher l'absorption.

En cas d'ingestion de grandes quantités du médicament, un lavage gastrique peut être réalisé et du charbon activé ainsi qu'un laxatif osmotique, tel que du sulfate de sodium, peuvent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste des récepteurs ?-adrénergiques, code ATC : G04C A02. Préparations pour le traitement exclusif de la maladie de la prostate.

Mécanisme d'action

La tamsulosine se lie de façon sélective et compétitive aux récepteurs $?_1$-adrénergiques post-synaptiques, et plus particulièrement au sous type ?1A, entraînant une relaxation du muscle lisse de la prostate où la tension est alors réduite.

Effets pharmacodynamiques

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal en relâchant le muscle lisse prostatique et urétral, diminuant ainsi l'obstruction.

Le médicament améliore également les symptômes irritatifs et obstructifs sur lesquels l'instabilité de la vessie et la contraction du muscle lisse du bas appareil urinaire jouent un rôle important.

Les alpha1-bloquants sont susceptibles de diminuer la tension artérielle en diminuant les résistances périphériques. Aucune baisse de la tension artérielle cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec tamsulosine.

Pédiatrie

Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et portant sur une gamme de posologies, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neuropathique. 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 : réponse par la diminution de la « pression détrusorienne de fuite » (PDF) (ou LPP pour *leak point pressure*) à une valeur 40 cm H_2O, 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, tel qu'en faisait foi le journal des 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tamsulosine, administrée sous forme de comprimé à libération prolongée, est absorbée au niveau du tractus intestinal, et sa biodisponibilité est approximativement de 55 - 59 %. Une libération lente de la tamsulosine est maintenue sur toute la gamme de pH rencontrées dans le tractus gastro-intestinal avec cependant une petite fluctuation sur 24 h. Le taux d'absorption de la tamsulosine, administrée sous forme d'un comprimé à libération prolongée, n'est pas modifié avec la prise des repas.

La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ six heures après l'administration à jeun d'une dose unique de tamsulosine. A l'état d'équilibre, qui est atteint au quatrième jour d'une administration réitérée, les concentrations plasmatiques maximales de tamsulosine sont atteintes entre quatre à six heures après son administration à jeun ou après un repas. Les concentrations plasmatiques maximales de tamsulosine augmentent approximativement de 6 ng/mL, après l'administration de la première dose, à 11 ng/mL à l'état d'équilibre.

Considérée comme une conséquence caractéristique de la forme à libération prolongée, la concentration plasmatique résiduelle en tamsulosine atteint 40 % de la concentration maximale à jeun ou après un repas.

Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques de tamsulosine, que ce soit après prise unique ou prises répétées.

Distribution

Chez l'homme, la tamsulosine se lie à environ 99 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation

L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible, celui-ci étant métabolisé lentement. La molécule est présente en grande partie sous forme inchangée dans le plasma et est métabolisée au niveau du foie.

Au cours des études conduites chez le rat, rarement la tamsulosine a été à l'origine d'une légère induction des enzymes des microsomes hépatiques.

Les métabolites ne sont pas plus actifs que la molécule initiale.

Élimination

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. Après une administration sous forme d'un comprimé à libération prolongée de tamsulosine, environ 4-6 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée.

Après l'administration d'une dose unique de tamsulosine et à l'état d'équilibre, les demi-vies d'élimination sont d'environ 19 et 15 heures, respectivement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité (après une dose unique et après des doses réitérées) ont été conduites chez les souris, les rats et les chiens. De plus, des études de toxicité sur la reproduction ont été conduites chez les rats, des études de carcinogénicité chez les souris et les rats et la génotoxicité a été observée *in vivo* et *in vitro*.

Le profil de toxicité courant, tel que retrouvé avec d'importantes doses de tamsulosine, est cohérent avec les effets pharmacologiques associés aux antagonistes alpha adrénergiques. Des modifications de l'ECG ont été observées avec des doses très élevées chez les chiens. Cependant, cette observation n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique. La tamsulosine n'a fait la preuve d'aucune propriété génotoxique significative.

Des hyperplasies des glandes mammaires des rats et des souris femelles ont été observées. Ces observations sont probablement liées à l'hyperprolactinémie et ne surviennent qu'à la suite de l'administration de doses élevées. Elles sont considérées cliniquement non pertinentes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de polyéthylène, butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage: hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc, jaune de quinoléine (contient du sodium) (E 104), carmin (E 120), oxyde de fer noir (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100 et 200 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 221 317 7 1 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 221 318 3 2 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 221 320 8 2 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 221 321 4 3 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 221 322 0 4 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 135 1 9 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 136 8 7 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 137 4 8 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 138 0 9 : 80 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 139 7 7 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 140 5 9 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
- 34009 582 141 1 0 : 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium

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