

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr APO-TAMSULOSIN CR**

Chlorhydrate de tamsulosine

Comprimé à libération contrôlée, 0,4 mg

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

Apotex Inc.  
150 Signet Dr.  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9

Date de révision :  
22 avril 2014

Numéro de contrôle : 173437

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSE .....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	18
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...	18
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	19
ÉTUDES CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	25
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>30</b>

**Pr APO-TAMSULOSIN CR**  
Chlorhydrate de tamsulosine

**PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA  
SANTÉ**

**SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme/Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés à libération contrôlée/0,4mg	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète, voir Présentation, composition et conditionnement</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

APO-TAMSULOSIN CR (chlorhydrate de tamsulosine) est indiqué pour le traitement des symptômes urinaires bas associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

**Gériatrie (>65 ans) :**

Le chlorhydrate de tamsulosine a démontré son innocuité et son efficacité comme antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, lorsqu'administré à dose thérapeutique (0,4 mg une fois par jour) chez le patient de plus de 65 ans.

**Pédiatrie :**

APO-TAMSULOSIN CR n'est pas indiqué en pédiatrie.

L'efficacité de la tamsulosine n'a pas été démontrée chez 161 patients âgés entre 2 et 16 ans présentant une vessie neuropathique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

**CONTRE-INDICATIONS**

- APO-TAMSULOSIN CR (chlorhydrate de tamsulosine) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue (dont l'oedème de Quincke) à la tamsulosine ou à tout autre ingrédient de la préparation à libération contrôlée APO-TAMSULOSIN CR (voir la liste complète des ingrédients sous *Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement*).
- APO-TAMSULOSIN CR (chlorhydrate de tamsulosine) ne devrait pas être administré aux patients recevant un traitement concomitant par inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole) (voir la section Interactions médicamenteuses).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Comme avec tout autre antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, une chute de tension artérielle est possible sous chlorhydrate de tamsulosine; à l'occasion, une syncope peut en résulter. Au premier signe d'hypotension orthostatique (étourdissements, faiblesse), le patient devrait s'asseoir ou s'allonger jusqu'à disparition des symptômes.

Il faut aviser les patients qui commencent un traitement par chlorhydrate de tamsulosine d'éviter les situations où des blessures pourraient résulter d'une syncope (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Généralités**

Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

### **Interactions médicament-médicament**

- La tamsulosine est grandement métabolisée, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6. APO-TAMSULOSIN CR ne devrait pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole). De plus, APO-TAMSULOSIN CR devrait être administré avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., érythromycine), des inhibiteurs puissants (p. ex., paroxétine) ou modérés (p. ex., terbinafine) du CYP2D6 chez les patients connus pour être de faibles métaboliseurs du CYP2D6.
- APO-TAMSULOSIN CR devrait être administré avec prudence en association avec la cimétidine.
- APO-TAMSULOSIN CR ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres agents alpha-bloquants adrénergiques.
- La prudence est de mise lorsque des agents alpha-bloquants adrénergiques, dont APO-TAMSULOSIN CR, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les alpha-bloquants adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant abaisser la tension artérielle. L'administration concomitante de ces deux classes de médicaments pourrait entraîner une hypotension symptomatique.
- La prudence est de mise à l'administration concomitante de warfarine et de APO-TAMSULOSIN CR.

Voir **Interactions médicamenteuses**

### **Cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate et l'HBP peuvent produire les mêmes symptômes, et les deux maladies coexistent souvent. Il faut évaluer les patients afin d'éliminer tout cancer de la prostate.

### **Hypotension orthostatique**

Si la syncope est le symptôme orthostatique le plus grave causé par les antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, d'autres symptômes peuvent survenir (étourdissements, hypotension orthostatique). Dans une étude de phase III, randomisée à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès d'hommes recevant du chlorhydrate de tamsulosine à raison de 0,4 mg/jour (n=350) ou un placebo (n=356), on a surveillé la tension artérielle en position couchée et en position debout durant les 12 semaines de traitement. On observait une baisse légère, non significative sur le plan clinique, de la TA

systolique/diastolique moyenne en position couchée et en position debout par rapport au départ dans les deux groupes de traitement; la baisse de TA par rapport au départ sous chlorhydrate de tamsulosine (<2 mmHg) était comparable à celle observée sous placebo (<1,5 mmHg). On n'a observé aucun cas d'hypotension orthostatique ou de syncope dans les groupes de traitement.

Il faut user de prudence chez les patients dont l'emploi rendrait dangereuses les conséquences d'une hypotension orthostatique.

En cas d'hypotension, le patient doit s'allonger et, si cela ne suffit pas, on peut administrer des liquides par voie intraveineuse pour augmenter le volume circulant ou administrer un vasopresseur. Une hypotension passagère ne représente pas une contre-indication à continuer le traitement par chlorhydrate de tamsulosine.

### **Foie**

Il faut user de prudence en présence d'insuffisance hépatique grave, puisqu'aucune étude n'a été menée dans ce type de contexte. Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance hépatique.

### **Rein**

Il faut user de prudence en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <10 ml/min) puisqu'aucune étude n'a été menée dans ce type de contexte.

### **Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire**

Au cours d'une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome, une variante du syndrome de pupille étroite appelée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire associé au traitement par alpha1-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, a été rapportée dans le cadre de rapports de pharmacovigilance. La plupart de ces rapports concernaient les patients recevant du chlorhydrate de tamsulosine, mais dans certains cas, le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie. Dans la plupart de ces cas, le traitement par le chlorhydrate de tamsulosine avait été interrompu avant la chirurgie (2 à 14 jours), mais des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été rapportés chez des patients qui ne recevaient plus le chlorhydrate de tamsulosine depuis longtemps. Dans cette variante du syndrome de la pupille étroite, l'iris flasque ondule sous l'effet des courants d'irrigation peropératoires, et on observe un myosis peropératoire progressif (malgré une dilatation préopératoire par mydriatiques classiques); l'iris peut présenter un prolapsus vers les incisions de phacoémulsification. L'ophtalmologiste doit pouvoir réagir en modifiant sa technique opératoire, par exemple en utilisant des rétracteurs d'iris à crochets, des anneaux de dilatation de l'iris ou des substances viscoélastiques. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après la chirurgie. Le bienfait de l'interruption du traitement par alpha1-bloquant, y compris le chlorhydrate de tamsulosine, avant une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'a pas été établi. Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont également été rapportés chez des patients ayant cessé de prendre de la tamsulosine plus de 2 semaines avant une chirurgie. L'instauration d'un traitement par chlorhydrate de tamsulosine chez des patients devant subir une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'est pas recommandée.

### **Reproduction**

Des troubles de l'éjaculation ont été observés durant des études cliniques de courte et de longue durée avec la tamsulosine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques). Des cas de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'éjaculation sèche ont été rapportés durant la pharmacovigilance.

### **Allergie aux sulfamides**

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

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas recommandé chez la femme. Les études menées sur des rates et des lapines gravides recevant 300 et 50 mg/kg, respectivement (30 000 et 5 000 fois la dose prévue chez l'humain), n'ont signalé aucune évidence de lésion fœtale. On ne dispose pas de données adéquates sur la tamsulosine chez la femme enceinte; le risque associé à l'utilisation de la tamsulosine durant la grossesse humaine est inconnu.

**Allaitement :** Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué durant l'allaitement.

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

**Gériatrie (> 65 ans) :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée sur le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée en gériatrie. Des analyses de l'exposition globale (SSC) et de la demie-vie du chlorhydrate de tamsulosine en capsules, comparant diverses études, ont indiqué que l'élimination de la tamsulosine pourrait être légèrement prolongée en gériatrie, par rapport à ce qu'on observe chez de jeunes volontaires sains. Toutefois, les capsules de chlorhydrate de tamsulosine ont démontré leur innocuité et leur efficacité comme antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, lorsqu'administrées à dose thérapeutique chez le patient de plus de 65 ans.

**Sexe :** Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué chez la femme. L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la tamsulosine n'ont pas été évaluées chez la femme.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Aucune interaction entre le chlorhydrate de tamsulosine et des épreuves de laboratoire n'a été rapportée. Le chlorhydrate de tamsulosine, administré durant au plus 3 mois, n'avait aucun effet significatif sur le taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

### **Informations pour le patient (voir PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS)**

Les patients doivent être avisés de ne pas écraser ni mâcher les comprimés de chlorhydrate de tamsulosine. Ces comprimés sont spécialement conçus pour libérer progressivement le chlorhydrate de tamsulosine dans la circulation.

Aucune étude n'a spécifiquement porté sur la conduite automobile ou l'utilisation de machines durant un traitement par chlorhydrate de tamsulosine. Il faut toutefois aviser les patients du risque possible d'étourdissement sous chlorhydrate de tamsulosine; il faut donc user de prudence en conduisant, en utilisant des machines ou en effectuant toute autre tâche dangereuse.

Il faut aviser les patients du risque de priapisme associé à la prise de chlorhydrate de tamsulosine et d'autres médicaments du même type. Cette réaction est extrêmement rare, mais il peut en résulter une dysfonction érectile (impuissance) permanente si elle n'est pas traitée immédiatement.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

#### **Généralités**

Le profil d'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine a été établi au cours de deux études cliniques contrôlées par placebo, de 3 mois, menées auprès de 1840 hommes. Parmi eux, 563 recevaient des comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg, 709 recevaient des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg et 568 recevaient un placebo. Les résultats suggèrent que les comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg et les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg étaient très bien tolérées, le profil de RI des comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg ayant tendance à être plus favorable que celui des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg.

Au cours de ces études, 3,6 % des patients sous comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg) ont abandonné leur traitement par suite d'effets indésirables, comparativement à 1,2 % des patients sous placebo. Les effets indésirables survenant pendant le traitement (EIPT) le plus souvent observés sous chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée de 0,4 mg étaient étourdissements et éjaculation anormale, mais l'incidence de ces deux effets était comparable sous placebo.

Les  $\alpha_1$ -bloquants sont fréquemment associés à l'impuissance et à d'autres effets sur la fonction sexuelle; toutefois, durant les études de 3 mois sur le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée, les effets observés sur la fonction sexuelle et l'éjaculation étaient minimes, et aucun cas de priapisme n'a été rapporté. On n'observait pas de différence statistiquement significative d'incidence des troubles ou des anomalies de l'éjaculation entre le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée et le placebo. Aucun patient n'a abandonné le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée à 0,4 mg par suite de troubles ou d'anomalies de l'éjaculation.

### **Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

**TABEAU 1 :**

#### **ÉTUDE DE 3 MOIS CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET TRAITEMENT ACTIF -- EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS SOUS TRAITEMENT CHEZ $\geq 2$ % DES PATIENTS SOUS TAMSULOSINE OU SOUS PLACEBO**

<b>Système ou organe/Terme préconisé</b>	<b>Placebo N=356</b>	<b>Chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée à 0,4 mg N=360</b>	<b>Capsules de tamsulosine à 0,4 mg N=709</b>
Tout EIPT	71 (19,9 %)	93 (25,8 %)	168 (23,7 %)
Troubles cardiaques	8 (2,2 %)	8 (2,2 %)	16 (2,3 %)
Troubles digestifs	7 (2,0 %)	14 (3,9 %)	34 (4,8 %)
Troubles d'ordre général, réactions au site d'administration	2 (0,6 %)	8 (2,2 %)	11 (1,6 %)
Infections et infestations	16 (4,5 %)	20 (5,6 %)	32 (4,5 %)
Épreuves de laboratoire	10 (2,8 %)	6 (1,7 %)	10 (1,4 %)
Troubles musculosquelettiques ou du tissu conjonctif	7 (2,0 %)	9 (2,5 %)	12* (1,7 %)
Troubles du système nerveux	9 (2,5 %)	11 (3,1 %)	29 (4,1 %)
Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins	2 (0,6 %)	12 (3,3 %)	28 (3,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3 (0,8 %)	10 (2,8 %)	20 (2,8 %)
Troubles vasculaires	8 (2,2 %)	6 <sup>#</sup> (1,7 %)	15 (2,1 %)

Nombre (%) de patients

Le même patient peut présenter un effet indésirable plus d'une fois, ou présenter plus d'un effet indésirable dans le même système ou organe.

\*Après fermeture de la base de données: élimination d'un effet indésirable

<sup>#</sup>Après fermeture de la base de données: addition d'un effet indésirable

**TABLEAU 2 : ÉTUDE DE 3 MOIS CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET PAR  
TRAITEMENT ACTIF-- NOMBRE (%) DE PATIENTS AYANT  
PRÉSENTÉ DES EIPT SOUVENT ASSOCIÉS AUX ANTAGONISTES  
DES RÉCEPTEURS ALPHA<sub>1</sub>-ADRENERGIQUES**

Système ou organe/Terme préconisé	<b>Placebo N=356</b>	Chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée à 0,4 mg <b>N=360</b>	Capsules de tamsulosine à 0,4 mg N=709
<b>Effets non cardiovasculaires</b>			
Éjaculation rétrograde	1 (0,3 %)	6 (1,7 %)	10 (1,4 %)
Absence d'éjaculation	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Oligospermie	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Éjaculation retardée	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Trouble de l'éjaculation sans autre indication (SAI)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (0,8 %)
Éjaculation anormale total	1 (0,3 %)	7 (1,9 %)	22 (3,1 %)
Céphalée SAI	4 (1,1 %)	3 (0,8 %)	10 (1,4 %)
Asthénie	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Fatigue	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	2 (0,3 %)
Somnolence	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Rhinite SAI	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Congestion nasale	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Obstruction nasale	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sous-total	7 (2,0 %)	16 (4,4 %)	36 (5,1 %)
<b>Effets cardiovasculaires</b>			
Étourdissements	5 (1,4 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)
Étourdissements aggravés	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Vertiges	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Étourdissements total	5 (1,4 %)	5 (1,4 %)	12 (1,7 %)
Palpitations	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	1 (0,1 %)
Tachycardie SAI	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Hypotension SAI	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Hypotension orthostatique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,4 %)
Étourdissement orthostatique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)
Syncope	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Collapsus orthostatique/circulatoire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Obnubilation ou perte de conscience	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Sous-Total	8 (2,2 %)	9 (2,5 %)	23 (3,2 %)
<b>TOTAL</b>	<b>13 (3,7 %)</b>	<b>25 (6,9 %)</b>	<b>55 (7,8 %)</b>

Le même patient peut présenter un effet indésirable plus d'une fois, ou présenter plus d'un effet indésirable dans le même système ou organe.

On n'a rapporté aucun cas d'œdème de Quincke ou de priapisme lors des études de phase 2 ou 3.

## **Effets indésirables rapportés en pharmacovigilance :**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés sous chlorhydrate de tamsulosine :

### **FRÉQUENCE > 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.

### **FRÉQUENCE > 0,1 % ET < 1 % :**

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles digestifs : constipation, diarrhée, nausée et vomissements

Troubles généraux, réactions au site d'administration : asthénie

Troubles du système nerveux : céphalée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite

Troubles cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée, prurit, urticaire

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

### **FRÉQUENCE > 0,01 % ET < 0,1 % :**

Troubles du système nerveux : syncope

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

### **FRÉQUENCE < 0,01 % :**

Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur : priapisme

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

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

Troubles visuels : vision trouble, problème visuel

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : érythème polymorphe, dermatite exfoliative

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche

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

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

Une étude ouverte de prolongation, regroupant 609 hommes atteints de symptômes urinaires bas associés à une HBP, a démontré la persistance de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité à long terme de la tamsulosine pendant 6 ans.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :**

## **Généralités**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée spécifiquement avec le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée; on suppose que le profil d'interaction serait semblable à celui observé avec le chlorhydrate de tamsulosine en capsules. Comme avec le chlorhydrate de tamsulosine en capsule, il faut user de prudence dans l'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée et d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

Aucune interaction médicamenteuse à portée clinique n'a été observée lorsque les capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg ou à 0,8 mg ont été administrées en association avec l'un des médicaments suivants : nifédipine, aténolol, énalapril, digoxine, furosémide ou théophylline.

## **Interactions médicamenteuses**

### **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 de la 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 la tamsulosine est administrée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 à des faibles métaboliseurs du CYP2D6, la tamsulosine ne devrait pas être utilisée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole). La tamsulosine devrait être administrée avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.

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

**Nifédipine, aténolol et énalapril :** Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée était administré en concomitance avec des comprimés à libération contrôlée de nifédipine, de l'aténolol ou de l'énalapril. Durant trois études regroupant des hypertendus (47-79 ans) dont la tension artérielle était maîtrisée par une posologie stable de nifédipine en comprimés à libération contrôlée, d'aténolol ou d'énalapril depuis au moins trois mois, la prise de chlorhydrate de tamsulosine en capsule à 0,4 mg durant sept jours, puis de capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,8 mg durant sept jours (n=8 par étude) n'affectait pas de manière cliniquement significative la tension artérielle et le pouls comparativement au placebo (n=4 par étude).

**Warfarine :** Aucune étude définitive n'a été menée sur les interactions médicamenteuses entre la tamsulosine et la warfarine. Les résultats d'études limitées, *in vitro* et *in vivo*, n'étaient pas concluants. Il faut donc user de prudence lors d'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate de tamsulosine.

**Digoxine et théophylline :** Aucun ajustement posologique n'est requis lors d'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de digoxine ou de théophylline. Au cours de deux études sur des volontaires sains (n=10 par étude, 19-39 ans) ayant reçu des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg/jour pendant deux jours, puis des capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,8 mg/jour pendant cinq à huit jours, l'administration intraveineuse de doses uniques de 0,5 mg de digoxine ou de 5 mg/kg de théophylline n'affectait pas les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ou de la théophylline.

**Furosémide :** Aucun ajustement posologique n'est requis lors d'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de furosémide. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le chlorhydrate de tamsulosine en capsules à 0,8 mg/jour (état d'équilibre) et le furosémide à 20 mg administré par voie intraveineuse (dose unique), ont été évaluées chez 10 volontaires sains (21-40 ans). Le chlorhydrate de tamsulosine en capsules n'avait aucun effet sur le profil pharmacodynamique (excrétion des électrolytes) du furosémide. Bien que le furosémide ait abaissé de 11 à 12 % la  $C_{max}$  et de la SSC de la tamsulosine, ces effets devraient être sans portée clinique et ne nécessitent aucun ajustement posologique du chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée.

### **Inhibiteurs de la PDE5**

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

**Cimétidine :** Les effets de la dose maximale recommandée de cimétidine (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de chlorhydrate de tamsulosine en capsules à 0,4 mg ont été évalués chez 10 volontaires sains (21-38 ans). La cimétidine augmentait modérément la SSC de la tamsulosine (44 %), en réduisant de manière significative (26 %) la clairance de la tamsulosine. Il faut donc user de prudence avec le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée, lors d'association avec la cimétidine.

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

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

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

On ne connaît aucun cas d'interaction entre le chlorhydrate de tamsulosine et une épreuve de laboratoire. Le chlorhydrate de tamsulosine, administré au plus 3 mois, n'affectait pas significativement le taux d'antigène prostatique spécifique (APS).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

APO-TAMSULOSIN CR (chlorhydrate de tamsulosine), à raison de 0,4 mg une fois par jour, est recommandé pour les symptômes urinaires bas associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

### **Dose manquée**

En cas d'oubli d'une dose d'APO-TAMSULOSIN CR, la dose sautée peut être prise plus tard durant la même journée. Si le patient a sauté une journée, il faut oublier la dose manquée et prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Ne pas doubler la dose.

### **Administration**

Les comprimés d'APO-TAMSULOSIN CR doivent être pris à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture. Les comprimés d'APO-TASMULOSIN CR **doivent être avalés entiers, car écraser ou mâcher les comprimés perturbe la libération contrôlée de l'ingrédient actif.**

L'administration d'APO-TAMSULOSIN CR en association avec un repas à teneur élevée en gras augmente l'exposition à la tamsulosine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – section Pharmacocinétique).

## **SURDOSE**

**En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.**

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

Si une surdose de chlorhydrate de tamsulosine provoque une hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), il importe avant tout de soutenir l'appareil cardiovasculaire. On peut rétablir la tension artérielle et normaliser le pouls en faisant allonger le patient. Si cela ne suffit pas, on doit envisager d'administrer des liquides par voie intraveineuse. Au besoin, il faudra administrer des vasopresseurs, surveiller de près le bilan rénal et, si nécessaire, instaurer des mesures de soutien. Les données de laboratoire indiquant que la tamsulosine est liée à 94-99 % aux protéines, la dialyse a peu de chances d'être utile.

Les vomissements et autres mesures peuvent limiter l'absorption. Si la quantité de comprimés est élevée, on peut effectuer un lavage gastrique et administrer du charbon activé et un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium.

On a rapporté un cas de surdose de 5 mg de chlorhydrate de tamsulosine, avec hypotension marquée (tension artérielle systolique de 70 mmHg), vomissements et diarrhée; le patient a été réhydraté et a reçu son congé de l'hôpital le jour même. Un patient a rapporté avoir pris 30 capsules de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg. Le patient dit avoir ressenti une céphalée considérée comme grave, probablement liée au médicament, qui a disparu le jour même.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le chlorhydrate de tamsulosine est un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, utilisé contre les symptômes urinaires bas associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Le médicament manifeste une sélectivité à la fois pour les récepteurs  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1D}$ , et non pour les récepteurs  $\alpha_{1B}$ . La distribution de ces trois sous-types de récepteurs adrénergiques diffère dans les tissus humains. Alors qu'environ 70 % des récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate sont de type  $\alpha_{1A}$ , ceux de la vessie sont surtout de type  $\alpha_{1D}$  alors que ceux des vaisseaux sanguins sont surtout de type  $\alpha_{1B}$ .

Les effets pharmacologiques associés à la stimulation et au blocage de chaque sous-type de récepteur sont donc différents.

Les symptômes urinaires bas suggérant une obstruction bénigne de la prostate (OBP), que l'on appelait auparavant hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique, sont très fréquents chez l'homme de plus de 50 ans; leur prévalence augmente avec l'âge. Les symptômes urinaires associés à l'HBP regroupent deux composantes : la composante statique et la composante dynamique. La composante statique est liée à l'augmentation du volume de la prostate, qui résulte en partie de la prolifération de cellules musculaires lisses dans le stroma de la prostate. Toutefois, la corrélation entre le volume de la prostate et la gravité des symptômes ainsi que le degré de l'obstruction urétrale n'est pas parfaite. La composante dynamique est liée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans la prostate et le col de la vessie, ce qui rétrécit l'orifice de sortie de la vessie. Le tonus

musculaire lisse est modulé par la stimulation nerveuse sympathique des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, qui abondent dans la prostate, la capsule de la prostate, l'urètre prostatique et le col de la vessie. L'inhibition de ces récepteurs adrénergiques peut faire relâcher les muscles lisses du col de la vessie et de la prostate, augmentant l'écoulement de l'urine et diminuant les symptômes d'HBP.

De plus, le fait d'inhiber les sous-types de récepteurs  $\alpha_{1D}$  dans la vessie humaine obstruée pourrait réduire la suractivité du muscle detrusor et soulager les symptômes de rétention.

Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas destiné au traitement de l'hypertension.

### **Pharmacodynamie**

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été évaluée chez le volontaire adulte sain, à raison de doses variant entre 0,4 mg et 1,6 mg.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après dose orale unique de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée, administrée à jeun, la concentration plasmatique de la tamsulosine augmentait graduellement, la  $C_{max}$  étant atteinte en 6 heures (médiane). À l'équilibre, atteint après 4 jours de doses multiples, le pic plasmatique de tamsulosine était atteint en 4 à 6 heures, à jeun ou non. Le pic plasmatique passe d'environ 6 ng/ml, après la première dose, à 11 ng/ml à l'équilibre. Une fois la  $C_{max}$  atteinte, la concentration plasmatique diminue, mais, entre 16 et 24 heures après la dose, on observe une légère augmentation, qui crée un second plateau de concentration. La biodisponibilité absolue de la tamsulosine, sous forme de comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine, a été estimée à 55-59 %.

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

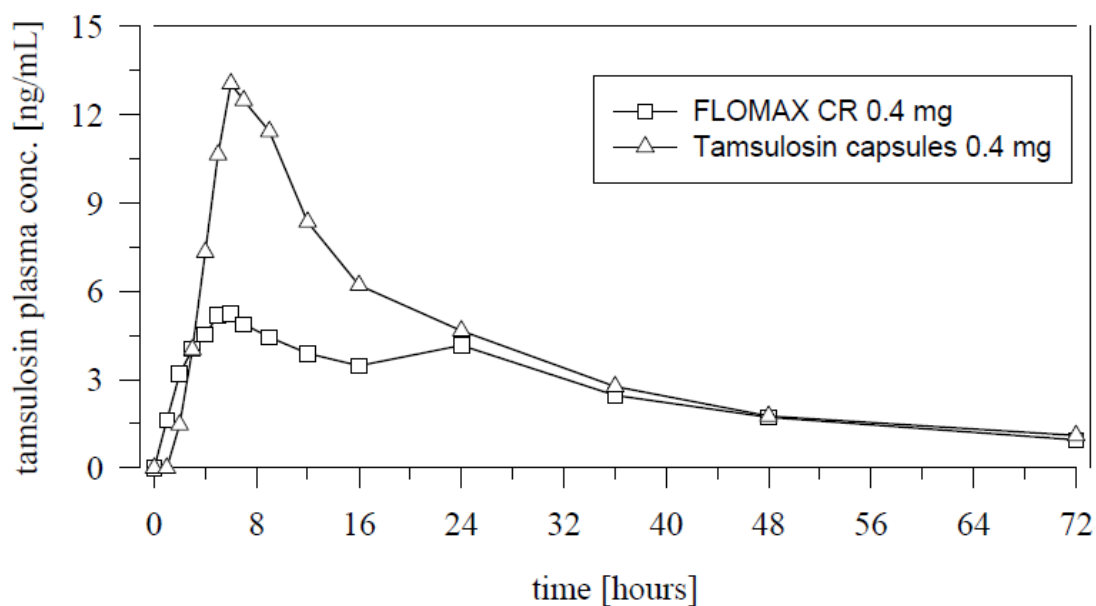
**Tableau 3 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS DE LA TAMSULOSINE À L'ÉQUILIBRE, APRÈS ADMINISTRATION, À JEUN OU NON, DE 0,4 MG/JOUR DE CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE EN COMPRIMÉS À LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

Paramètre	Chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée 0,4 mg (non à jeun) (n=24)	Chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée 0,4 mg (à jeun) (n=24)
SSC <sub>0-inf</sub> (ng·h/ml)	291,1	278,7

$C_{\max}$ (ng/ml)	11,1	10,7
$C_{24}$ (ng/ml)	4,8	4,6
$T_{\max}$ (h)	4,16	4,75
$T_{1/2}$ (h)	14,6	15,6

Le comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg n'est pas bioéquivalent à la capsule de chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg; en effet, le rapport test/référence, pour la  $C_{\max}$  et la SSC, ne se situe pas dans les limites prédéfinies de 80 à 125 %. Le profil de concentration plasmatique en fonction du temps (voir figure 1) montre l'absence d'un pic marqué de  $C_{\max}$ , avec les comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de tamsulosine, comparativement aux capsules, ce qui pourrait procurer un profil d'innocuité plus favorable.

**FIGURE 1 : PROFIL MOYEN CONCENTRATION PLASMATIQUE/TEMPS POUR LA TAMSULOSINE -- CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE EN COMPRIMÉS À LIBÉRATION CONTRÔLÉE DE 0,4 MG CONTRE CHLORHYDRATE DE TAMSULOSINE EN CAPSULE DE 0,4 MG (N=12)**



Concentration plasmatique de tamsulosine (ng/ml)  
FLOMAX CR 0,4 mg  
Tamsulosine en capsules de 0,4 mg  
temps (heures)

**Distribution :** Le volume de distribution apparent moyen à l'équilibre de la tamsulosine, après administration intraveineuse à dix hommes adultes sains, était de 16 litres, ce qui suggère une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. De plus, des autoradiographies du corps entier chez la souris, le rat et le chien ont montré que la tamsulosine était largement distribuée dans la plupart des tissus, dont rein, prostate, foie, vésicule biliaire, cœur, aorte et graisse brune, ainsi que, dans une moindre mesure, dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules.

La tamsulosine est fortement liée aux protéines du plasma (de 94 à 99 %), surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide (1-GPA) chez l'humain, la liaison étant en bonne partie linéaire, dans une vaste fourchette posologique (de 20 à 600 ng/ml). Des études *in vitro* bilatérales ont révélé que la liaison de la tamsulosine aux protéines plasmatiques humaines n'est pas influencée par : amitriptyline, diclofénac, glyburide, simvastatine (et son dérivé acide hydroxylé), warfarine, diazépam, propranolol, trichlorméthiazide et chlormadinone. Réciproquement, la tamsulosine n'affecte nullement la liaison de ces médicaments.

**Biotransformation :** La biotransformation de la tamsulosine dépend en grande partie des enzymes des cytochromes P450 du sous-groupe CYP3A dans le foie; ses dérivés sont ensuite soumis à une importante réaction de conjugaison avec un glucuronide ou un sulfate. Après administration d'une dose radiomarkée de tamsulosine à quatre volontaires sains, 97 % de la dose ont été récupérés en 168 heures, soit 76 % dans l'urine (principale voie d'excrétion) et 21 % dans les selles. Moins de 10 % de la dose ont été récupérés sous forme de molécule mère dans l'urine.

Les dérivés de la tamsulosine ne contribuent pas significativement à l'inhibition des récepteurs adrénergiques par la tamsulosine. De plus, on n'a observé aucune conversion de l'isomère R(-) en isomère S(+) de la tamsulosine lors des études chez la souris, le rat, le chien et l'humain.

L'incubation dans des microsomes hépatiques humains n'a révélé aucune évidence d'interaction cliniquement significative entre la tamsulosine et les médicaments connus pour interagir avec des enzymes hépatiques ou pour subir une biotransformation par celles-ci, notamment amitriptyline, diclofénac, albutérol (bêta-agoniste), glyburide (glibenclamide), finastéride (inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, pour le traitement de l'HBP) et la warfarine. Aucun ajustement posologique n'est requis dans l'insuffisance hépatique.

**Excrétion :** La clairance de tamsulosine est limitée chez l'humain, la clairance systémique étant relativement faible (2,88 l/h). La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire après administration d'une dose unique ou de doses multiples de chlorhydrate de tamsulosine en comprimé à libération contrôlée, la  $C_{max}$  et la SSC étant proportionnelles à la dose. La clairance intrinsèque est indépendante de la liaison de la tamsulosine à l'1-GPA, mais elle diminue avec l'âge, l'exposition globale (SSC) étant augmentée de 40 % chez les sujets de 55 à 75 ans comparativement à ceux de 20 à 32 ans.

Après administration intraveineuse ou orale d'une préparation à libération immédiate, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine du plasma va de 5 à 7 heures. Comme la pharmacocinétique de la préparation de chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée est fonction de sa vitesse d'absorption, la demi-vie apparente de la tamsulosine augmente, atteignant 12 à 15 heures chez les volontaires sains.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué en pédiatrie. L'efficacité de la tamsulosine n'a pas été démontrée chez 161 patients âgés entre 2 et 16 ans présentant une vessie neuropathique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations

particulières, Pédiatrie). La pharmacocinétique de la tamsulosine n'a pas été évaluée en pédiatrie.

**Gériatrie :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients âgés recevant du chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée. La comparaison entre les données d'exposition globale (SSC) et de demi-vie des capsules de chlorhydrate de tamsulosine (SSC), entre diverses études, a révélé que l'élimination de la tamsulosine est un peu plus lente chez l'homme âgé que chez le volontaire sain jeune. Toutefois, on a constaté que les capsules de chlorhydrate de tamsulosine constituaient un antagoniste des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'administré à posologie thérapeutique à des patients de plus de 65 ans.

**Sexe :** Le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué chez la femme. La pharmacocinétique de la tamsulosine n'a pas été évaluée chez la femme.

**Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine ont été comparés entre des patients atteints d'insuffisance hépatique (n=8) et chez des sujets sains (n=8). On constatait une modification de la concentration plasmatique totale de la tamsulosine, par suite de modification de la liaison à l'1-GPA, mais la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine ne changeait pas de façon significative, et la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée était seulement modérément modifiée (32 %). Aucun ajustement posologique n'est donc requis en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

**Insuffisance rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine ont été comparés entre des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n=6) ou grave (n=6) et des sujets sains (n=6). On constatait une modification de la concentration plasmatique totale de la tamsulosine, par suite de modification de la liaison à l'1-GPA, mais la concentration de la forme non liée (active) et la clairance intrinsèque de la tamsulosine demeuraient relativement stables. Aucun ajustement posologique n'est donc requis en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. Ces paramètres n'ont pas été étudiés chez des patients en maladie rénale terminale ( $Cl_{cr} < 10$  ml/min).

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Ranger à température ambiante (15 à 30 °C).

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Comprimés d'APO-TAMSULOSIN CR de 0,4 mg : Chaque comprimé d'un brun jaunâtre, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « TA » sur « 0,4 » d'un côté et « APO » sur l'autre contient 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine. Offert en flacons de PEHD de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif chlorhydrate de tamsulosine, chaque comprimé contient les **ingrédients non médicinaux** suivants : acide citrique, silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose 2208 et 2910, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, alginate de sodium et oxyde de fer jaune.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Produit actif

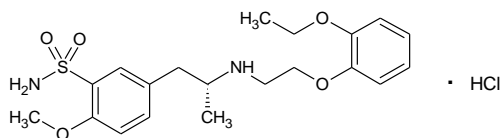
#### Dénomination commune

Dénomination internationale Chlorhydrate de tamsulosine

Nom chimique 5-[(2R)-2-{[2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl]amino}propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide hydrochloride.

Formule moléculaire et poids moléculaire  $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$ ; 444,97

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de tamsulosine est un solide de blanc à blanc cassé, légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'acide formique et légèrement soluble dans l'éthanol anhydre.

pH : 5,34 (solution aqueuse à 1%)

pKa : 8,4 (amine secondaire); 10,2 (sulfamide)

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu, sur dose unique prise à jeun, a été menée auprès de volontaires masculins sains. La rapidité et l'importance de l'absorption de la tamsulosine ont été mesurées et comparées après dose orale unique (1 x 0,4 mg en comprimé) de Flomax® CR (chlorhydrate de tamsulosine) ou d'Apo-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) chez 30 volontaires. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparée Tamsulosine (Dose unique à 0,4 mg : 1 x 0,4 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Tamsulosin (Apotex Inc.) (Canada)	Flomax® CR† (Boehringer Ingelheim Canada Ltée) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	96,471 110,617 (50)	94,411 110,257 (56)	102,2	91,9 - 113,6
SSC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	103,299 119,182 (47)	102,177 124,844 (59)	101,1	88,9 - 114,9
C <sub>max</sub> (ng/ml)	5,273 5,586 (33)	4,786 5,061 (35)	110,2	99,4 - 122,1
T <sub>max§</sub> (h)	5,34 (60)	4,60 (30)		
T <sub>half§</sub> (h)	12,97 (28)	14,60 (45)		
Séquence équilibrée de traitement : résultats basés sur la moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement : résultats basés sur l'estimation des moindres carrés. §Moyenne arithmétique : (CV %) seulement. † Flomax® CR, fabriqué par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, a été acheté au Canada.				

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu et à double permutation des groupes portant sur dose unique non à jeun a été menée chez des volontaires sains masculins. La rapidité et l'importance de l'absorption de la tamsulosine ont été mesurées et comparées après dose orale unique (1 x 0,4 mg en comprimé) de Flomax® CR (chlorhydrate de tamsulosine) ou d'Apo-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) chez 18 volontaires. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des données de disponibilité comparée Tamsulosine (Dose unique à 0,4 mg : 1 x 0,4 mg en comprimé) Données d'observation non à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Tamsulosin (Apotex Inc.) (Canada)	Flomax® CR † (Boehringer Ingelheim Canada Ltée) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	140,116 148,673 (36)	145,742 158,189 (42)	96,1	83,9 - 110,2
SSC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	147,466 156,057 (35)	152,511 164,811 (41)	96,7	84,9 - 110,1
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,266 7,550 (28)	8,576 9,198 (41)	84,7	75,4 - 95,2
T <sub>max§</sub> (h)	6,44 (46)	6,78 (33)		
T <sub>half§</sub> (h)	13,41 (35)	13,28 (33)		
Séquence équilibrée de traitement : résultats basés sur la moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement : résultats basés sur l'estimation des moindres carrés. §Moyenne arithmétique : (CV %) seulement. † Flomax® CR, fabriqué par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, a été acheté au Canada.				

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu, sur dose unique prise à jeun, a été menée auprès de volontaires masculins sains. La rapidité et l'importance de l'absorption de la tamsulosine ont été mesurées et comparées après doses orales multiples (7 x 0,4 mg en comprimés) de Flomax® CR (chlorhydrate de tamsulosine) ou d'Apo-Tamsulosin (chlorhydrate de tamsulosine) chez 33 volontaires. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparée Tamsulosine (Doses multiples à 0,4 mg : 7 x 0,4 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Tamsulosin (Apotex Inc.) (Canada)	Flomax® CR† (Boehringer Ingelheim Canada Ltée) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques(%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	101,810 109,924 (41)	110,651 128,335 (61)	92,0	83,2 - 101,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,988 8,382 (32)	8,111 9,019 (51)	98,5	90,3 - 107,4
C <sub>min</sub> (ng/ml)	2,048 2,417 (61)	2,474 3,142 (75)	82,8	70,9 - 96,7
T <sub>max</sub> § (h)	3,82 (25)	4,52 (24)		
Fluc <sup>§</sup> (%)	140,78 (30)	123,83 (38)		
Séquence équilibrée de traitement : résultats basés sur la moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement : résultats basés sur l'estimation des moindres carrés. §Moyenne arithmétique : (CV %) seulement. † Flomax® CR, fabriqué par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, a été acheté au Canada.				

## Autres études :

### Données démographiques et plan des études

On a évalué l'efficacité du chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée dans deux études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, de 12 semaines, regroupant 1840 sujets de sexe masculin. Parmi ceux-ci, 563 ont reçu du chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée de 0,4 mg, 709 du chlorhydrate de tamsulosine en capsules de 0,4 mg et 568, un placebo. Les principaux critères d'inclusion des deux études étaient : hommes de  $\geq 45$  ans présentant des symptômes urinaires bas suggérant une HBP. Le score à l'échelle I-PPS (International Prostate Symptom Score) devait être  $\geq 13$  à l'inscription et une période initiale de 2

semaines sous placebo. Dans les deux études, la dose spécifiée de tamsulosine (ou le placebo) était administrée par voie orale une fois par jour.

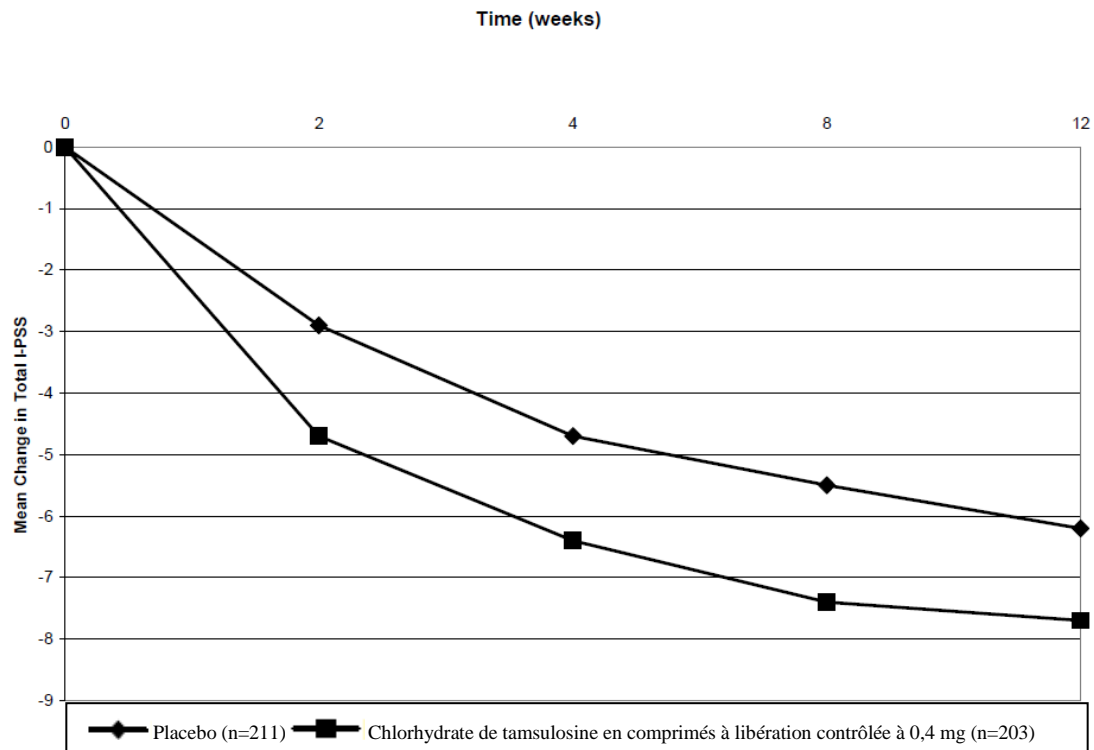
Le paramètre principal d'efficacité dans les deux études était le changement entre le début et la fin de l'étude du score total à l'échelle I-PPS pour l'ensemble des patients (FAS, *Full Analysis Set*). L'I-PSS consiste en une série de questions évaluant la gravité des symptômes irritatifs et obstructifs, le score possible allant de 0 à 35. Le paramètre secondaire d'efficacité comprenait le changement dans les catégories vidange et rétention de l'I-PSS, le score de qualité de vie de l'I-PSS et chacune des catégories de l'I-PSS.

**TABLEAU 4 : RÉSULTAT TOTAL À L'I-PSS DANS LES ÉTUDES DE 3 MOIS**

Étude	Groupe de traitement	Nombre Départ/ Fin	Moyenne au départ (ÉT)	Moyenne à la fin (ÉT)	Changem ent à la fin	Différence c. placebo	p contre placebo
					Moyenne (ÉT) [%]	Moyenne (IC 95 %)	
617-CL-303	Placebo	210 <sup>a</sup> /211	17,8 (4,0)	11,7 (6,1)	-6,0 (5,4) [- 34,5]	-	0,0016
	Chlorhydrate de tamsulosine en comprimé à libération contrôlée de 0,4 mg	203/203	18,0 (4,3)	10,4 (5,5)	-7,6 (5,3) [- 42,4]	-1,6 (-2,5, -0,6)	
617-CL-307	Placebo	350/350	18,3 (4,5)	12,4 (6,4)	-5,8 (5,6) [- 32,0]	-	-
	Chlorhydrate de tamsulosine en comprimé à libération contrôlée de 0,4 mg	354/354	18,5 (4,4)	10,8 (6,2)	-7,7 (5,8) [41,7]	-1,7 (-2,5, -1,0)	<0,0001
	Tamsulosine en capsule à 0,4 mg	700/700	18,5 (4,5)	10,6 (5,9)	-8,0 (5,6)[- 43,2]	-2,0 (-2,6,-1,3)	<0,0001

<sup>a</sup> Pas d'I-PSS de départ (visite 2) pour le patient 1607 du groupe placebo, et l'I-PSS de la visite 1 pour ce patient n'a pas été inclus dans le calcul de la moyenne (ÉT) au début de l'étude.

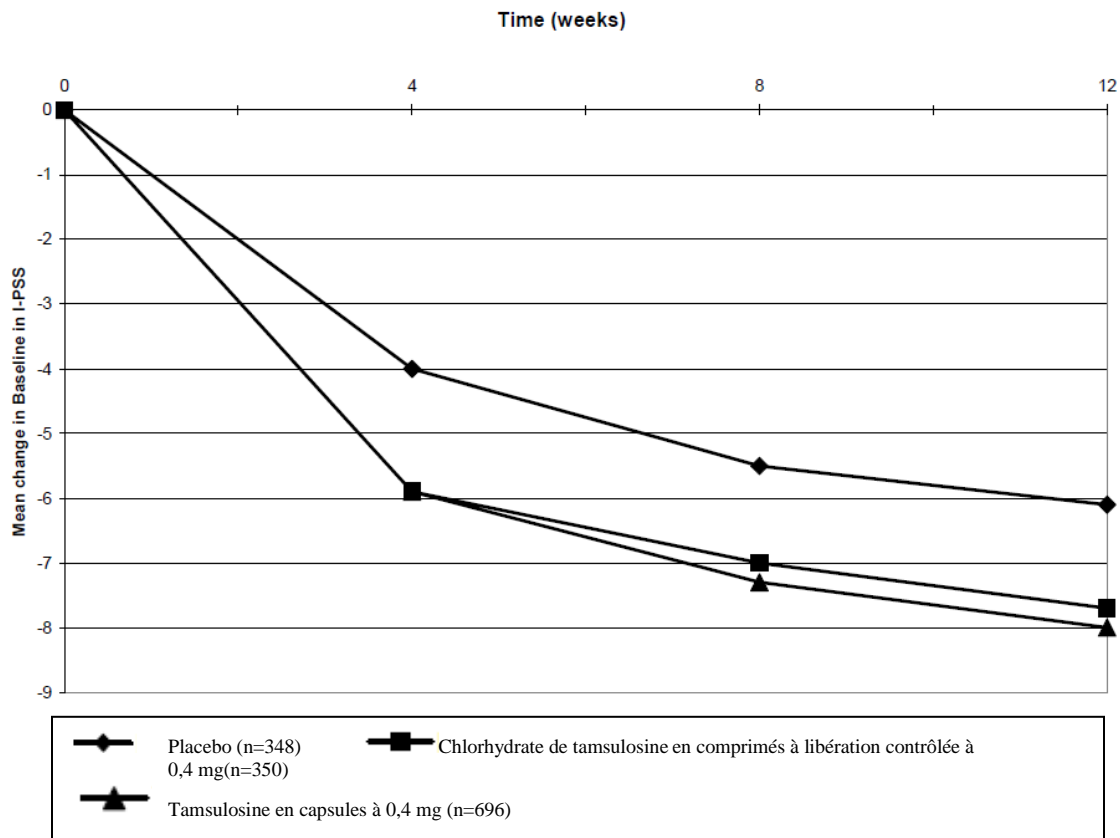
**FIGURE 2 : CHANGEMENT MOYEN DU SCORE TOTAL À L'I-PSS EN FONCTION DU TEMPS DANS L'ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO**



Temps (semaines)

Changement moyen du score total I-PSS

**FIGURE 3 : CHANGEMENT MOYEN DU SCORE TOTAL À L'I-PSS EN FONCTION DU TEMPS DANS L'ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET TRAITEMENT ACTIF**



Temps (semaines)  
Changement moyen du score I-PSS par rapport au départ

Dans les deux études, le chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée à 0,4 mg présentait un début d'action rapide, l'I-PSS décroissant après 2 à 4 semaines. Comme le montrent le tableau 4 et les figures 2 et 3, on a observé une baisse statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) du score à l'I-PSS par rapport au placebo dans les deux études, ce qui indique une diminution de la gravité des symptômes. Cette diminution est due à une amélioration statistiquement significative des scores liés aux symptômes d'irritation et d'obstruction. La dose de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine en comprimés à libération contrôlée s'est avérée efficace; elle produisait une réponse équivalant à celle observée avec les capsules de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine, ce qui confirme la posologie recommandée de 0,4 mg, une fois par jour.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## TOXICOLOGIE

### Carcinogénèse, mutagenèse et effet sur la fertilité

L'administration de doses atteignant 43 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles) chez le rat n'augmentait pas l'incidence de tumeurs, à l'exception d'une augmentation modeste de la fréquence des fibroadénomes mammaires chez les rates, à partir de 5,4 mg/kg ( $p < 0,015$ ). La dose la plus élevée de tamsulosine utilisée lors de l'étude de cancérogenèse chez le rat multipliait par 3 l'exposition générale (SSC) au médicament, par rapport à l'exposition observée chez l'humain à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

On a administré à des souris jusqu'à 127 mg/kg/jour (mâles) et 158 mg/kg/jour (femelles) de tamsulosine. On n'observait pas de tumeurs particulières chez les souris mâles. Chez les femelles ayant reçu durant 2 les deux doses les plus fortes (45 et 158 mg/kg/jour), on observait une augmentation statistiquement significative de l'incidence de fibroadénome ( $p < 0,0001$ ) et d'adénocarcinome ( $p < 0,0075$ ) mammaire. La dose la plus élevée de tamsulosine utilisée lors de l'étude de cancérogenèse chez la souris multipliait par 8 l'exposition générale (SSC) au médicament, par rapport à l'exposition observée chez l'humain à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

L'incidence accrue de tumeurs mammaires chez la rate et la souris femelle a été attribuée à l'hyperprolactinémie causée par la tamsulosine. On ignore si le chlorhydrate de tamsulosine augmente la prolactine chez l'humain. On ignore également la pertinence, chez l'humain, de l'observation chez les rongeurs d'une augmentation de l'incidence des tumeurs endocrines reliées à la prolactine.

La tamsulosine n'a manifesté aucun potentiel mutagène *in vitro* dans le test de mutation réverse d'Ames, dans le test de thymidine-kinase sur cellules de lymphome de souris et dans le test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamsters chinois ou sur lymphocytes humains. On n'observait aucun potentiel mutagène *in vivo*, dans le test d'échange de chromatides sœurs et dans le test du micronoyau chez la souris.

Des études chez le rat ont révélé une baisse significative de la fertilité chez mâles après dose unique ou sous doses multiples de 300 mg/kg/jour de tamsulosine (la SSC chez ces rats était environ 50 fois plus élevée que chez l'humain sous 0,8 mg/jour). La baisse de fertilité chez le rat mâle pourrait être causée par la formation d'un bouchon vaginal, qui résulterait d'une modification du sperme ou à un trouble de l'éjaculation, attribuable au composé. Les effets sur la fertilité étaient réversibles; on notait une amélioration après 3 jours (dose unique) ou après 4 semaines (doses multiples). Les effets sur la fertilité des mâles avaient complètement disparu 9 semaines après la fin du traitement. Des doses multiples de 10 et de 100 mg/kg/jour de tamsulosine (1/5 et 16 fois l'exposition prévue chez l'humain [SSC]) n'affectaient pas significativement la fertilité chez le rat mâle. Les effets de la tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes et sur leur fonction n'ont pas été évalués.

Des études menées chez le rat femelle ont montré une baisse significative de fertilité après administration de dose unique ou de doses multiples de 300 mg/kg/jour de l'isomère-R ou d'un mélange racémique de tamsulosine, respectivement. On a attribué la baisse de fertilité des femelles, après administration d'une dose unique, à un défaut de la

fécondation. L'administration de doses multiples de 10 ou de 100 mg/kg/jour du mélange racémique n'affectait pas significativement la fertilité des femelles.