

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Solifenacine/Tamsulosine Teva 6 mg/0,4 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient une couche de 6 mg de succinate de solifénacine, équivalant à 4,5 mg de base libre de solifénacine, et une couche de 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine, équivalant à 0,37 mg de base libre de tamsulosine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée

Chaque comprimé est rouge, pelliculé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 9 mm et porte l'inscription « 6 04 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères de remplissage (urgence mictionnelle, pollakiurie) et des symptômes de vidange associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes ne répondant pas de manière adéquate à une monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes, y compris patients âgés

Un comprimé de Solifenacine/Tamsulosine Teva (6 mg/0,4 mg) à prendre une fois par jour par voie orale, avec ou sans aliments. La dose quotidienne maximale est d'un comprimé de Solifenacine/Tamsulosine Teva (6 mg/0,4 mg).

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudié. L'effet sur la pharmacocinétique des substances actives individuelles est néanmoins connu (voir rubrique 5.2). Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) doivent être traités avec prudence et la dose quotidienne maximale chez ces patients est d'un comprimé de Solifenacine/Tamsulosine Teva (6 mg/0,4 mg) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'association de succinate de

solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudié. L'effet sur la pharmacocinétique des substances actives individuelles est néanmoins connu (voir rubrique 5.2). Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh ≤ 7). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh compris entre 7 et 9) doivent être traités avec prudence et la dose quotidienne maximale chez ces patients est d'un comprimé de Solifenacine/Tamsulosine Teva (6 mg/0,4 mg). L'utilisation de Solifenacine/Tamsulosine Teva est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés et puissants du cytochrome P450 3A4

La dose quotidienne maximale de Solifenacine/Tamsulosine Teva doit se limiter à un comprimé (6 mg/0,4 mg). Solifenacine/Tamsulosine Teva doit être utilisé avec prudence chez les patients simultanément traités par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4, p. ex. vérapamil, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, itraconazole (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Solifenacine/Tamsulosine Teva chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Solifenacine/Tamsulosine Teva est destiné à une utilisation par voie orale. Le comprimé à libération modifiée doit se prendre entier avec de l'eau et ne doit pas être mâché, cassé ni écrasé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.,
- Patients sous hémodialyse (voir rubrique 5.2),
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2),
- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités simultanément par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4, p. ex. kétoconazole (voir rubrique 4.5),
- Patients atteints d'insuffisance hépatique modérée traités simultanément par un inhibiteur puissant du CYP3A4, p. ex. kétoconazole (voir rubrique 4.5),
- Patients atteints d'affections gastro-intestinales sévères (incluant un mégacôlon toxique), de myasthénie grave, d'un glaucome à angle étroit, et patients à risque de présenter ces affections,
- Patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Solifenacine/Tamsulosine Teva doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant :

- insuffisance rénale sévère,
- risque de rétention urinaire,
- affections gastro-intestinales obstructives,
- risque de diminution de la motilité gastro-intestinale,
- hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou patients prenant simultanément des médicaments pouvant causer ou aggraver une œsophagite (p. ex. bisphosphonates),
- neuropathie autonome.

Le patient doit être examiné afin d'exclure la présence d'autres affections susceptibles d'induire des symptômes similaires à ceux d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Les autres causes de pollakiurie (insuffisance cardiaque ou maladie rénale) doivent être évaluées avant

de débuter le traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva. En présence d'une infection des voies urinaires, une antibiothérapie adéquate doit être instaurée.

Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observées chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'un syndrome du QT long préexistant et une hypokaliémie, qui sont traités par succinate de solifénacine.

Un angio-œdème avec obstruction des voies respiratoires a été signalé chez certains patients sous succinate de solifénacine et tamsulosine. En cas de survenue d'un angio-œdème, il faut arrêter et ne pas réinstaurer le traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva. Il faut débuter un traitement approprié et/ou la prise des mesures adéquates.

Une réaction anaphylactique a été signalée chez certains patients traités par succinate de solifénacine. Chez les patients présentant des réactions anaphylactiques, il faut arrêter le traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva et débuter un traitement approprié et/ou la prise des mesures adéquates.

Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques, une réduction de la tension artérielle peut survenir chez certains individus pendant le traitement par tamsulosine, ce qui peut rarement provoquer une syncope. Il faut conseiller aux patients débutant le traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (étourdissements, faiblesse) jusqu'à la disparition des symptômes.

Un « syndrome de l'iris flasque peropératoire » (IFIS, *Intra-operative Floppy Iris Syndrome*, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours de chirurgie de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou ayant reçu un traitement antérieur par chlorhydrate de tamsulosine. L'IFIS peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. Il est donc déconseillé d'instaurer un traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva chez les patients ayant une chirurgie de cataracte ou de glaucome planifiée. De manière anecdotique, on considère qu'il est utile d'interrompre le traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva 1 à 2 semaines avant la chirurgie de cataracte ou de glaucome, mais le bénéfice de l'arrêt du traitement n'a pas été établi. Au cours de l'évaluation préopératoire, les chirurgiens et les équipes ophtalmologiques doivent déterminer si les patients ayant une chirurgie de cataracte ou de glaucome planifiée sont traités ou ont reçu un traitement antérieur par Solifenacine/Tamsulosine Teva, afin de s'assurer que les mesures adéquates seront prises pour prendre en charge l'IFIS pendant l'intervention.

La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise Solifenacine/Tamsulosine Teva en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) et il ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole) chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ou utilisant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la paroxétine.

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

L'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques peut donner lieu à un renforcement des effets thérapeutiques et des effets indésirables. Avant d'instaurer tout traitement anticholinergique, un délai d'environ une semaine doit être respecté après l'arrêt du traitement par Solifenacine/Tamsulosine Teva. L'effet thérapeutique de la solifénacine peut être réduit en cas d'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques.

Interactions avec des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6

L'administration concomitante de solifénacine et d'une dose de 200 mg/jour de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) (à raison de 200 mg/jour) a induit des valeurs respectivement 1,4 fois et 2,0 fois plus élevées de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de la solifénacine, alors que l'administration d'une dose de 400 mg/jour de kétoconazole a induit des valeurs respectivement 1,5 fois et 2,8 fois plus élevées de la C_{max} et de l'ASC de la solifénacine.

L'administration concomitante de tamsulosine et de kétoconazole à une dose de 400 mg/jour a induit des valeurs respectivement 2,2 fois et 2,8 fois plus élevées de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine.

Étant donné que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir et l'itraconazole) peut augmenter l'exposition tant à la solifénacine qu'à la tamsulosine, la prudence est de rigueur lorsqu'on utilise Solifenacine/Tamsulosine Teva en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Solifenacine/Tamsulosine Teva ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant également un phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ou utilisant déjà des inhibiteurs puissants du CYP2D6.

L'administration concomitante de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine avec le vérapamil (un inhibiteur modéré du CYP3A4) a induit des valeurs environ 2,2 fois plus élevées de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine ainsi que des valeurs environ 1,6 fois plus élevées de la C_{max} et de l'ASC de la solifénacine. Solifenacine/Tamsulosine Teva doit s'utiliser avec prudence en cas d'association à des inhibiteurs modérés du CYP3A4.

L'administration concomitante de tamsulosine avec l'inhibiteur faible du CYP3A4 cimétidine (400 mg toutes les 6 heures) a induit des valeurs 1,44 fois plus élevées de l'ASC de la tamsulosine, alors que la C_{max} n'était pas significativement modifiée. Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé avec des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

L'administration concomitante de tamsulosine avec l'inhibiteur puissant du CYP2D6 paroxétine (20 mg/jour) a induit des valeurs respectivement 1,3 et 1,6 fois plus élevées de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine. Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé avec des inhibiteurs du CYP2D6.

L'effet de l'induction enzymatique sur la pharmacocinétique de la solifénacine et de la tamsulosine n'a pas été étudié. Étant donné que la solifénacine et la tamsulosine sont métabolisées par le CYP3A4, des interactions pharmacocinétiques sont possibles avec les inducteurs du CYP3A4 (p. ex. rifampicine), ce qui peut induire une diminution des concentrations plasmatiques de solifénacine et de tamsulosine.

Autres interactions

Les informations suivantes sont le reflet des données disponibles sur les substances actives individuelles.

Solifénacine

- La solifénacine peut réduire l'effet des médicaments stimulant la motilité gastro-intestinale, tels que le métoclopramide et le cisapride.
- Des études *in vitro* réalisées avec la solifénacine ont démontré qu'aux concentrations thérapeutiques, la solifénacine n'inhibe pas le CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. On ne s'attend donc à la survenue d'aucune interaction entre la solifénacine et les médicaments métabolisés par ces enzymes CYP.
- La prise de solifénacine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la R-warfarine et de la S-

- warfarine ni leur effet sur le temps de prothrombine.
- La prise de solifénacine n'a induit aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Tamsulosine

- L'administration concomitante avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques pourrait induire des effets hypotenseurs.
- *In vitro*, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine ne modifiaient pas la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne modifie pas la fraction libre de diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide ou de la chlormadinone. Le diclofénac et la warfarine peuvent néanmoins augmenter la vitesse d'élimination de la tamsulosine.
- L'administration concomitante avec le furosémide induit une réduction des taux plasmatiques de tamsulosine, mais étant donné que les taux restent dans l'intervalle de la normale, l'utilisation concomitante est acceptable.
- Des études *in vitro* réalisées avec la tamsulosine ont démontré qu'aux concentrations thérapeutiques, la tamsulosine n'inhibe pas le CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. On ne s'attend donc à la survenue d'aucune interaction entre la tamsulosine et les médicaments métabolisés par ces enzymes CYP.
- Aucune interaction n'a été observée en cas d'administration concomitante de tamsulosine avec l'aténolol, l'énalapril ou la théophylline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

L'effet de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine sur la fertilité n'a pas été établi. Les études réalisées chez l'animal avec la solifénacine ou la tamsulosine n'ont indiqué aucun effet nuisible sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon (voir rubrique 5.3).

Des troubles de l'éjaculation ont été observés au cours d'études de court et long terme réalisées avec la tamsulosine. Des événements de troubles de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde et d'absence d'éjaculation ont été signalés dans la phase de post-autorisation

Grossesse et allaitement

L'utilisation de Solifenacine/Tamsulosine Teva n'est pas indiquée chez les femmes.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il faut néanmoins informer les patients concernant la survenue possible d'étourdissements, d'une vision trouble, d'une fatigue et, peu fréquemment, d'une somnolence, pouvant avoir un effet négatif sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Solifenacine/Tamsulosine Teva peut causer des effets indésirables anticholinergiques, généralement de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des études cliniques réalisées dans le cadre du développement de l'association de 6 mg de succinate de solifénacine/0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine étaient la sécheresse buccale (9,5 %), suivie de la constipation (3,2 %) et de la dyspepsie (incluant la douleur abdominale ; 2,4 %). D'autres effets

indésirables fréquents étaient des étourdissements (incluant des vertiges ; 1,4 %), une vision trouble (1,2 %), une fatigue (1,2 %) et des troubles de l'éjaculation (incluant une éjaculation rétrograde ; 1,5 %). La rétention urinaire aiguë (0,3 %, peu fréquent) est l'effet indésirable le plus grave ayant été observé pendant le traitement par l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine au cours d'études cliniques.

Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, la colonne « Fréquence avec l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine » indique les effets indésirables ayant été observés pendant les études cliniques réalisées en double aveugle dans le cadre du développement de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine (en se basant sur les cas d'effets indésirables liés au traitement ayant été signalés par au moins deux patients et survenus avec une fréquence plus élevée qu'avec le placebo au cours des études en double aveugle).

Les colonnes « Fréquence avec la solifénacine » et « Fréquence avec la tamsulosine » indiquent les effets indésirables (EI) déjà signalés avec l'un des composants individuels (tels que présentés dans le Résumé des caractéristiques du produit » (RCP) de la solifénacine 5 et 10 mg et de la tamsulosine 0,4 mg, respectivement) et pouvant également survenir lorsqu'on reçoit Solifenacine/Tamsulosine Teva (certains de ces effets n'ont pas été observés pendant le programme de développement clinique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine).

La fréquence des effets indésirables est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (CSO)/ Terme préféré (TP)	Fréquence des EI observés pendant le développement de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence des EI observés avec les substances individuelles	
		Solifénacine 5 mg et 10 mg#	Tamsulosine 0,4 mg#
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires		Peu fréquent	
Cystite		Peu fréquent	
Affections du système immunitaire			
Réaction anaphylactique		Fréquence indéterminée*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit		Fréquence indéterminée*	
Hyperkaliémie		Fréquence indéterminée*	
Affections psychiatriques			
Hallucinations		Très rare*	
État confusionnel		Très rare*	
Délire		Fréquence indéterminée*	

Classe de systèmes d'organes (CSO)/ Terme préféré (TP)	Fréquence des EI observés pendant le développement de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence des EI observés avec les substances individuelles	
		Solifénacine 5 mg et 10 mg#	Tamsulosine 0,4 mg#
Affections du système nerveux			
Étourdissements	Fréquent	Rare*	Fréquent
Somnolence		Peu fréquent	
Dysgueusie		Peu fréquent	
Céphalées		Rare*	Peu fréquent
Syncope			Rare
Affections oculaires			
Vision trouble	Fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée*
Syndrome de l'iris flasque peropératoire (IFIS)			Fréquence indéterminée**
Sécheresse oculaire		Peu fréquent	
Glaucome		Fréquence indéterminée*	
Troubles de la vision			Fréquence indéterminée*
Affections cardiaques			
Palpitations		Fréquence indéterminée*	Peu fréquent
Torsade de pointes		Fréquence indéterminée*	
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme		Fréquence indéterminée*	
Fibrillation auriculaire		Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Arythmies			Fréquence indéterminée*
Tachycardie		Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique			Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Rhinite			Peu fréquent
Sécheresse nasale		Peu fréquent	
Dyspnée			Fréquence indéterminée*
Dysphonie		Fréquence indéterminée*	
Épistaxis			Fréquence indéterminée*

Classe de systèmes d'organes (CSO)/ Terme préféré (TP)	Fréquence des EI observés pendant le développement de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence des EI observés avec les substances individuelles	
		Solifénacine 5 mg et 10 mg#	Tamsulosine 0,4 mg#
Affections gastro-intestinales			
Sécheresse buccale	Fréquent	Très fréquent	
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	
Constipation	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Nausées		Fréquent	Peu fréquent
Douleur abdominale		Fréquent	
Reflux gastro-œsophagien		Peu fréquent	
Diarrhée			Peu fréquent
Sécheresse de la gorge		Peu fréquent	
Vomissements		Rare*	Peu fréquent
Obstruction colique		Rare	
Impaction fécale		Rare	
Iléus		Fréquence indéterminée*	
Inconfort abdominal		Fréquence indéterminée*	
Affections hépatobiliaires			
Affection hépatique		Fréquence indéterminée*	
Anomalies des tests de fonction hépatique		Fréquence indéterminée*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	Peu fréquent	Rare*	Peu fréquent
Sécheresse cutanée		Peu fréquent	
Éruption cutanée		Rare*	Peu fréquent
Urticaire		Très rare*	Peu fréquent
Angio-œdème		Très rare*	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson			Très rare
Érythème polymorphe		Très rare*	Fréquence indéterminée*
Dermatite exfoliative		Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Faiblesse musculaire		Fréquence indéterminée*	
Affections du rein et des voies urinaires			
Rétention urinaire***	Peu fréquent	Rare	
Difficultés mictionnelles		Peu fréquent	
Insuffisance rénale		Fréquence	

Classe de systèmes d'organes (CSO)/ Terme préféré (TP)	Fréquence des EI observés pendant le développement de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence des EI observés avec les substances individuelles	
		Solifénacine 5 mg et 10 mg#	Tamsulosine 0,4 mg#
		indéterminée*	
Affections des organes de reproduction et du sein			
Troubles de l'éjaculation, incluant éjaculation rétrograde et absence d'éjaculation	Fréquent		Fréquent
Priapisme			Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Fréquent	Peu fréquent	
Œdème périphérique		Peu fréquent	
Asthénie			Peu fréquent

: Les EI de la solifénacine et de la tamsulosine indiqués dans ce tableau sont les EI mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit des deux produits.

* : EI déclarés après la commercialisation. Étant donné que ces effets indésirables spontanément rapportés sont issus de l'expérience acquise après la commercialisation dans le monde entier, leur fréquence et la relation causale avec la solifénacine ou la tamsulosine ne peuvent pas être déterminées de manière fiable.

** : EI déclarés après la commercialisation, observés pendant une chirurgie de la cataracte et du glaucome.

*** : voir rubrique 4.4.

Sécurité à long terme de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine

Le profil d'effets indésirables observé avec un traitement d'une durée de maximum 1 an était similaire à celui observé au cours des études de 12 semaines. L'association de succinate de solifénacine et de chlorhydrate de tamsulosine est bien tolérée et n'a été associée à aucun effet indésirable spécifique en cas d'utilisation à long terme.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pour la rétention urinaire, voir rubrique 4.4.

Patients âgés

L'indication thérapeutique de Solifenacine/Tamsulosine Teva, à savoir le traitement des symptômes modérés à sévères de remplissage (urgence mictionnelle, pollakiurie) et des symptômes de vidange associés à l'HBP, est une maladie touchant les hommes âgés. Le développement clinique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine a été réalisé chez des patients âgés de 45 à 91 ans, avec une moyenne d'âge de 65 ans. Les effets indésirables observés au sein de la population âgée étaient similaires à ceux observés dans la population plus jeune.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail :

adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de l'association solifénacine/tamsulosine peut potentiellement conduire à des effets anticholinergiques sévères associés à une hypotension aiguë. La dose la plus élevée ayant été prise accidentellement pendant une étude clinique équivalait à 126 mg de succinate de solifénacine et 5,6 mg de chlorhydrate de tamsulosine. Cette dose a été bien tolérée, avec une légère sécheresse buccale pendant 16 jours comme seul effet indésirable signalé.

Traitement

En cas de surdosage de solifénacine et tamsulosine, le patient doit être traité au moyen de charbon activé. Un lavage gastrique est utile s'il est réalisé dans l'heure suivant le surdosage, mais l'induction de vomissements est contre-indiquée.

Comme c'est le cas pour d'autres anticholinergiques, les symptômes d'un surdosage dû au composant solifénacine peuvent être traités de la manière suivante :

- Effets anticholinergiques centraux sévères tels que des hallucinations ou une excitation prononcée : traitement par physostigmine ou carbachol.
- Convulsions ou excitation prononcée : traitement par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : traitement par respiration artificielle.
- Tachycardie : traitement symptomatique si nécessaire. Les bêtabloquants doivent s'utiliser avec prudence car le surdosage concomitant de tamsulosine pourrait potentiellement induire une hypotension sévère.
- Rétention urinaire : traitement par cathétérisme.

Comme avec d'autres anti-muscariniques, en cas de surdosage, une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un risque connu d'allongement de l'intervalle QT (c.-à-d. en cas d'hypokaliémie, de bradycardie et d'administration concomitante de médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT) et des maladies cardiaques préexistantes pertinentes (c.-à-d. ischémie myocardique, arythmies, insuffisance cardiaque congestive).

Une hypotension aiguë, pouvant survenir après un surdosage en raison du composant tamsulosine, doit faire l'objet d'un traitement symptomatique. Il est peu probable que l'hémodialyse soit utile car la tamsulosine se lie très fortement aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, code ATC : G04CA53

Mécanisme d'action

Solifenacine/Tamsulosine Teva est un comprimé contenant une association à dose fixe de deux substances actives, la solifénacine et la tamsulosine. Ces médicaments ont des mécanismes d'action indépendants et complémentaires dans le traitement des symptômes des voies urinaires inférieures (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) associés à l'HBP avec symptômes de remplissage.

La solifénacine est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs muscariniques et n'a aucune affinité pertinente pour divers autres récepteurs, enzymes et canaux ioniques testés. La solifénacine présente l'affinité la plus élevée pour les récepteurs muscariniques M3, puis pour les récepteurs muscariniques M1 et M2.

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques. Elle se lie de manière sélective et compétitive aux récepteurs alpha1-adrénergiques post-synaptiques, en particulier aux sous-types alpha1A et alpha1D, et est un puissant antagoniste dans les tissus des voies urinaires inférieures.

Effets pharmacodynamiques

Les comprimés de Solifenacine/Tamsulosine Teva se composent de deux substances actives ayant des effets indépendants et complémentaires dans le traitement des LUTS associés à l'HBP avec symptômes de remplissage :

- La solifénacine améliore les problèmes de remplissage liés à l'acétylcholine libérée par la voie non neuronale, qui active les récepteurs M3 dans la vessie.
L'acétylcholine libérée par la voie non neuronale sensibilise la fonction sensorielle urothéliale et se manifeste sous la forme d'une urgence mictionnelle et d'une pollakiurie.
- La tamsulosine améliore les symptômes de vidange (augmente le débit urinaire maximal), en réduisant l'obstruction grâce à une relaxation du muscle lisse présent dans la prostate, le col vésical et l'urètre. Elle améliore également les symptômes de remplissage.

Efficacité et sécurité cliniques

Une efficacité a été démontrée au cours d'une étude pivot de phase 3 réalisée chez des patients présentant des LUTS associés à l'HPB avec symptômes de vidange (symptômes obstructifs) et au moins le niveau suivant de symptômes de remplissage (symptômes irritatifs) : ≥ 8 mictions/24 heures et ≥ 2 épisodes d'urgence mictionnelle/24 heures.

Par rapport au placebo, l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine a induit des améliorations statistiquement significatives entre l'état initial et la fin de l'étude, au niveau des deux critères d'évaluation primaires, à savoir le score IPSS (*International Prostate Symptom Score*, score international des symptômes de prostate) et le score total d'urgence et de fréquence mictionnelle, ainsi qu'au niveau des critères d'évaluation secondaires, à savoir l'urgence mictionnelle, la fréquence mictionnelle, le volume moyen émis par miction, la nycturie, le sous-score de vidange IPSS, le sous-score de remplissage IPSS, la qualité de vie IPSS, le score de gêne et le score de qualité de vie liée à la santé (HRQoL) obtenus au questionnaire OAB-q (*Overactive Bladder questionnaire*, questionnaire sur la vessie hyperactive), en incluant tous les sous-scores (adaptation, inquiétude, sommeil et aspect social).

L'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine a induit une amélioration supérieure à celle obtenue avec la tamsulosine OCAS au niveau du score total d'urgence et de fréquence mictionnelle, ainsi qu'au niveau de la fréquence des mictions, du volume moyen émis par miction et du sous-score de remplissage IPSS. Elle était également associée à des améliorations significatives de la qualité de vie IPSS et du score total de qualité de vie liée à la santé (HR-QoL) obtenu au questionnaire OAB-q), en incluant tous les sous-scores.

De plus, comme on s'y attendait, l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine était non inférieure à la tamsulosine OCAS en ce qui concerne le score IPSS total ($p < 0,001$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine

L'information ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques après l'administration de doses multiples de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine.

Une étude de biodisponibilité relative à doses multiples a démontré que l'administration de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine induit une exposition comparable à celle obtenue en cas d'administration concomitante des comprimés séparés de solifénacine et de tamsulosine OCAS à la même dose.

Absorption

Après l'administration de doses multiples de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, le t_{max} de la solifénacine variait entre 4,27 et 4,76 heures au cours de différentes études ; le t_{max} de la tamsulosine variait entre 3,47 et 5,65 heures. Les valeurs correspondantes de C_{max} de la solifénacine étaient comprises entre 26,5 ng/ml et 32,0 ng/ml, alors que la C_{max} de la tamsulosine variait entre 6,56 ng/ml et 13,3 ng/ml. Les valeurs de l'ASC de la solifénacine variaient entre 528 ng.h/ml et 601 ng.h/ml, et celles de la tamsulosine variaient entre 97,1 ng.h/ml et 222 ng.h/ml. La biodisponibilité absolue de la solifénacine est d'environ 90 %, alors qu'on estime que 70 à 79 % de la tamsulosine sont absorbés.

Une étude de l'effet de l'alimentation à dose unique a été réalisée avec l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, administrée à jeun, après un petit-déjeuner faiblement calorique et à faible teneur en lipides, et après un petit-déjeuner hautement calorique et à teneur élevée en lipides. En cas d'administration après un petit-déjeuner hautement calorique et à teneur élevée en lipides, une augmentation de 54 % de la C_{max} du composant tamsulosine de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, a été observée par rapport à l'administration à jeun, alors que l'ASC a augmenté de 33 %. La prise d'un petit-déjeuner faiblement calorique et à faible teneur en lipides n'a pas modifié la pharmacocinétique de la tamsulosine. La pharmacocinétique du composant solifénacine n'a pas été modifiée par un petit-déjeuner faiblement calorique à faible teneur en lipides, ni par un petit-déjeuner hautement calorique à teneur élevée en lipides.

L'administration concomitante de solifénacine et de tamsulosine OCAS a induit des valeurs 1,19 fois plus élevées de la C_{max} et des valeurs 1,24 fois plus élevée de l'ASC de la tamsulosine, par rapport à l'ASC de la tamsulosine OCAS administrée seule. Aucun élément n'a indiqué un effet de la tamsulosine sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Élimination

Après une administration unique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, le $t_{1/2}$ de la solifénacine était compris entre 49,5 et 53,0 heures et celui de la tamsulosine variait entre 12,8 et 14,0 heures.

L'administration concomitante de doses multiples de vérapamil (240 mg 1 x/j) avec l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine a induit une augmentation de 60 % de la C_{max} et une augmentation de 63 % de l'ASC de la solifénacine, alors que pour la tamsulosine, la C_{max} augmentait de 115 % et l'ASC de 122 %. Les variations de la C_{max} et de l'ASC ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

L'analyse pharmacocinétique de population des données de phase 3 a révélé que la variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique de la tamsulosine était liée à des différences d'âge, de taille et de concentrations plasmatiques en α 1-glycoprotéine acide. Une augmentation de l'âge et des concentrations de α 1-glycoprotéine acide était associée à une augmentation de l'ASC, alors qu'une

augmentation de la taille était associée à une diminution de l'ASC. Les mêmes facteurs ont induit des modifications similaires de la pharmacocinétique de la solifénacine. De plus, les augmentations des taux de gamma glutamyl transpeptidase étaient associées à des valeurs plus élevées de l'ASC. Ces variations de l'ASC ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Les informations sur les substances actives individuelles utilisées en tant que produits séparés complètent les propriétés pharmacocinétiques de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine :

Solifénacine

Absorption

Pour les comprimés de solifénacine, le t_{max} est indépendant de la dose et survient 3 à 8 heures après l'administration de doses multiples. Aux doses comprises entre 5 et 40 mg, la C_{max} et l'ASC augmentent proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue est d'environ 90 %.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la solifénacine est d'environ 600 l. Environ 98 % de la solifénacine se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

La solifénacine a un faible effet de premier passage, étant donné qu'elle est lentement métabolisée. La solifénacine est fortement métabolisée par le foie, principalement par le CYP3A4. Il existe néanmoins d'autres voies métaboliques susceptibles de contribuer au métabolisme de la solifénacine. La clairance systémique de la solifénacine est d'environ 9,5 l/heure. Après une administration orale, un métabolite pharmacologiquement actif (4R-hydroxy solifénacine) et trois métabolites inactifs (N-glucuroconjugué, N-oxyde et 4R-hydroxyl-N-oxyde de solifénacine) ont été identifiés dans le plasma, en plus de la solifénacine.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de solifénacine-[marquée au C14], environ 70 % de la radioactivité était détectée dans l'urine et 23 % dans les selles sur une période de 26 jours. Dans l'urine, environ 11 % de la radioactivité est retrouvée sous forme de substance active inchangée ; environ 18 % sous forme du métabolite N-oxyde, 9 % sous forme du métabolite 4R-hydroxy-N-oxyde et 8 % sous forme du métabolite 4R-hydroxy (métabolite actif).

Tamsulosine

Absorption

Pour la tamsulosine OCAS, le t_{max} survient 4 à 6 heures après l'administration de doses multiples de 0,4 mg/jour. Aux doses comprises entre 0,4 et 1,2 mg, la C_{max} et l'ASC augmentent proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue est estimée à environ 57 %.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution de la tamsulosine est d'environ 16 l. Environ 99 % de la tamsulosine se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

La tamsulosine a un faible effet de premier passage, étant donné qu'elle est lentement métabolisée. La tamsulosine est fortement métabolisée par le foie, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6. La

clairance systémique de la tamsulosine est d'environ 2,9 l/heure. La majeure partie de la tamsulosine est présente dans le plasma sous la forme de substance active inchangée. Aucun des métabolites n'était plus actif que le composé d'origine.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 0,2 mg de tamsulosine-[marquée au C14], environ 76 % de la radioactivité était détectée dans l'urine et 21 % dans les selles après 1 semaine. Dans l'urine, environ 9 % de la radioactivité est retrouvée sous forme de tamsulosine inchangée ; environ 16 % sous forme du sulfate de tamsulosine O-déséthylée et 8 % sous forme de O-éthoxyphénoxy acide acétique.

Caractéristiques au sein de populations spécifiques de patients

Patients âgés

Au cours des études cliniques pharmacologiques et biopharmaceutiques, l'âge des sujets variait entre 19 et 79 ans. Après l'administration de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, les valeurs d'exposition moyennes les plus élevées ont été observées chez les sujets âgés, même s'il y avait un chevauchement presque complet avec les valeurs individuelles observées chez les sujets plus jeunes. Cette observation a été confirmée par l'analyse pharmacocinétique de population des données de phase 2 et 3. Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine

Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, mais il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Les informations suivantes sont constituées des données disponibles sur les composants individuels en ce qui concerne l'insuffisance rénale.

Solifénacine

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, l'ASC et la C_{max} de la solifénacine n'étaient pas significativement différentes des valeurs observées chez les volontaires sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'exposition à la solifénacine était significativement plus élevée que chez les témoins, avec des augmentations d'environ 30 % des valeurs de la C_{max} , de plus de 100 % des valeurs de l'ASC et de plus de 60 % des valeurs du $t_{1/2}$. Une relation statistiquement significative a été observée entre la clairance de la créatinine et la clairance de la solifénacine.

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients sous hémodialyse.

Tamsulosine

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été comparée chez 6 sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leq ClCr < 70$ ml/min/1,73 m²) ou sévère (< 30 ml/min/1,73 m²) et chez 6 sujets sains ($ClCr > 90$ ml/min/1,73 m²). Alors qu'une modification des concentrations plasmatiques totales de tamsulosine a été observée en raison d'une altération de la liaison à l' α_1 -glycoprotéine acide, la concentration (active) non liée de chlorhydrate de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées relativement constantes. Les patients ayant une maladie rénale de stade terminal ($ClCr < 10$ ml/min/1,73 m²) n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine

Solifenacine/Tamsulosine Teva peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais il est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La pharmacocinétique de l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les informations suivantes sont constituées des données disponibles sur les composants individuels en ce qui concerne l'insuffisance hépatique.

Solifénacine

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), les valeurs de C_{max} n'étaient pas modifiées. L'ASC augmentait de 60 % et le $t_{1/2}$ était doublé. La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Tamsulosine

La pharmacocinétique de la tamsulosine a été comparée chez 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et chez 8 sujets sains. Alors qu'une modification des concentrations plasmatiques totales de tamsulosine a été observée en raison d'une altération de la liaison à l' α 1-glycoprotéine acide, la concentration (active) non liée de tamsulosine ne s'est pas modifiée de manière significative, avec seulement une variation modérée (32 %) de la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée. La tamsulosine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique n'a été réalisée avec l'association de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine. La solifénacine et la tamsulosine ont individuellement fait l'objet d'évaluations détaillées au cours de tests de toxicité réalisés chez l'animal et les observations étaient compatibles avec les actions pharmacologiques connues. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, fertilité, développement embryonnaire et fœtal, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, et ne donnent lieu à aucun problème de potentialisation ou de synergie des effets indésirables lorsqu'on associe la solifénacine et la tamsulosine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche tamsulosine – couche à libération modifiée

Cellulose microcristalline (E460)
Macrogol, masse moléculaire élevée
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)
Butylhydroxytoluène (E321)

Couche solifénacine – couche à libération immédiate

Hydrogénophosphate de calcium (E341)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Hydroxypropylcellulose, faiblement substituée (E463)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Macrogol

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

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

Boîte en carton contenant des plaquettes en PA/Aluminium/PVC/Aluminium ou des plaquettes perforées unidoses en PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Emballages de 30, 50, 90 ou 100 comprimés (sous plaquettes)

Emballages de 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ou 100 x 1 comprimés (sous plaquettes perforées unidoses)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Pays-Bas

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

BE661184

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

Date de première autorisation: 23/02/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

SolifenacineTamsulosineTeva-SKPF-AfsIV3-jan25
Résumé des Caractéristiques du Produit

Date de mise à jour du texte : 01/2023.

Date d'approbation du texte : 01/2025