RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération modifiée contient 6 mg de succinate de solifénacine, équivalant à 4,5 mg de solifénacine, et 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine, équivalant à 0,37 mg de tamsulosine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée

Chaque comprimé est enrobé d'un film rouge, rond, biconvexe, d'environ 9 mm de diamètre, et porte la mention « T7S ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères de remplissage (impériosité urinaire, pollakiurie) et des symptômes de vidange liés à l'hypertrophie prostatique bénigne (HPB) chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes, y compris âgés
Prendre un comprimé de Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg) une fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture. La posologie quotidienne maximale est de 1 comprimé de Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg).

Population spéciale

Patients présentant une altération de la fonction rénale
L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de Solifenacine/Tamsulosine EG n'a pas été étudié. L'effet sur la pharmacocinétique des substances actives individuelles est toutefois connu (voir rubrique 5.2).
Solifenacine/Tamsulosine EG peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). La prudence est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) et la posologie quotidienne maximale chez ces patients est de 1 comprimé de Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg) (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une altération de la fonction hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Solifenacine/Tamsulosine EG n'a pas été étudié. L'effet sur la pharmacocinétique des substances actives individuelles est toutefois connu (voir rubrique 5.2). Solifenacine/Tamsulosine EG peut être utilisé chez des patients atteints

d'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh ≤ 7). La prudence est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child- Pugh 7-9) et la posologie quotidienne maximale chez ces patients est de 1 comprimé de Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg). L'utilisation de Solifenacine/Tamsulosine EG est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9) (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés et puissants du cytochrome P450 3A4
La posologie quotidienne maximale de Solifenacine/Tamsulosine EG doit être limitée à un comprimé (6 mg/0,4 mg). Solifenacine/Tamsulosine EG doit être utilisé avec la prudence requise chez les patients traités simultanément par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4, tels que le vérapamil, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole (voir rubrique 4.5).

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

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier et ne peut pas être écrasé ou mâché. Le comprimé ne peut pas être broyé.

4.3 Contre-indications

- Patients présentant une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs 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 des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le kétoconazole (voir rubrique 4.5),
- Patients atteints d'insuffisance hépatique modérée traités simultanément par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que le kétoconazole (voir rubrique 4.5),
- Patients atteints d'affections gastro-intestinales sévères (y compris mégacôlon toxique), de myasthénie grave ou de glaucome à angle étroit et patients à risque de développement de ces affections,
- Patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Solifenacine/Tamsulosine EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :
- insuffisance rénale sévère,
- risque de rétention urinaire,
- affections obstructives gastro-intestinales,
- risque de motilité gastro-intestinale réduite,
- hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou patients utilisant simultanément des médicaments (tels que bisphosphonates) susceptibles de causer ou aggraver une œsophagite,
- neuropathie autonome.

Le patient doit être examiné afin d'exclure la présence d'autres conditions qui peuvent provoquer des symptômes similaires à l'hyperplasie bénigne de la prostate.
Les autres causes de pollakiurie (insuffisance cardiaque ou maladie rénale) doivent être examinées avant le début du traitement par Solifenacine/Tamsulosine EG . En présence d'une infection urinaire, une antibiothérapie adéquate doit être instaurée.
Chez les patients ayant des facteurs de risque tels qu'existence d'un syndrome du QT long et d'une hypokaliémie qui sont traités par succinate de solifénacine, un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés.

Un œdème de Quincke avec obstruction des voies respiratoires a été signalé chez certains patients sous succinate de solifénacine ou tamsulosine. En cas de survenue d'un œdème de Quincke, l'utilisation de

Solifenacine/Tamsulosine EG doit être interrompue et le traitement ne pourra plus être réadministré. Un traitement approprié et/ou des mesures adéquates doivent être instaurés.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez certains patients traités par succinate de solifénacine. Chez les patients qui développent des réactions anaphylactiques, l'utilisation de succinate de solifénacine /chlorhydrate de tamsulosine doit être interrompue et un traitement approprié et/ou des mesures adéquates doivent être instaurés.

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques, une diminution de la pression artérielle peut se produire lors de l'utilisation de la tamsulosine, qui peut dans de rares cas provoquer une syncope. Il faut conseiller aux patients qui commencent un traitement par Solifenacine/Tamsulosine EG de s'asseoir ou s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (sensation vertigineuse, faiblesse) jusqu'à la disparition des symptômes.

L' « Intra-opérative Floppy Iris Syndrome » (IFIS, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions de cataracte et de glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par chlorhydrate de tamsulosine. L'IFIS peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. Il n'est dès lors pas conseillé d'initier un traitement par succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine chez des patients chez qui une intervention de cataracte ou de glaucome est programmée. Il existe des mentions anecdotiques de l'utilité d'interrompre la tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'intervention de cataracte ou de glaucome, mais le bénéfice de l'arrêt du traitement n'a pas été établi. Lors de l'examen préopératoire, les chirurgiens et les équipes ophtalmologiques doivent déterminer si les patients amenés à subir une intervention de cataracte ou de glaucome sont ou ont été précédemment traités par succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine, afin de s'assurer que les mesures de précaution adéquates ont été prises pour pouvoir remédier à l'IFIS pendant l'intervention.

Succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec la prudence requise en combinaison avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) et ne doit pas être administré en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, par exemple le kétoconazole, chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou utilisant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la paroxétine.

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

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

La prise concomitante d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut accentuer les effets thérapeutiques et les effets indésirables. Il faut respecter un intervalle d'environ une semaine après la fin du traitement par la succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine, avant d'entreprendre un autre traitement anticholinergique. L'effet thérapeutique de la solifénacine peut être atténué par l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques.

Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6
L'utilisation concomitante de solifénacine et kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) (200 mg/jour) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de la solifénacine par un facteur 1,4 et 2,0 respectivement, tandis qu'une dose de kétoconazole de 400 mg/jour a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la solifénacine par un facteur 1,5 et 2,8 respectivement.

L'utilisation concomitante de tamsulosine et kétoconazole (400 mg/jour) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine par un facteur 2,2 et 2,8 respectivement.

Étant donné que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir et l'itraconazole, peut induire une exposition accrue tant à la

solifénacine qu'à la tamsulosine, Solifenacine/Tamsulosine EG doit être utilisé avec prudence en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Solifenacine/Tamsulosine EG ne doit pas être administré en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou utilisant des inhibiteurs puissants du CYP2D6.

L'utilisation concomitante de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine avec le vérapamil (inhibiteur modéré du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la tamsulosine par un facteur d'environ 2,2 et une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la solifénacine par un facteur d'environ 1,6. La prudence est requise lors de l'utilisation de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine en combinaison avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.

L'utilisation concomitante de la tamsulosine avec l'inhibiteur faible du CYP3A4 cimétidine (400 mg toutes les 6 heures) a entraîné une augmentation de l'ASC de la tamsulosine par un facteur 1,44, sans modification significative de la C_{max}. Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut être utilisé en combinaison avec des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

L'utilisation concomitante de la tamsulosine avec l'inhibiteur puissant CYP2D6 (20 mg/jour) 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. Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut être utilisé en combinaison 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 métabolisés par le CYP3A4, des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire avec les inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine), lesquelles peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de solifénacine et tamsulosine.

Autres interactions
Les données suivantes reflètent l'information disponible sur les substances actives séparées.

Solifénacine
- La solifénacine peut réduire l'effet des médicaments qui stimulent la motilité du tractus gastro-intestinal, tels que le métoclopramide et le cisapride.
- Des études *in vitro* ont démontré que la solifénacine administrée à des concentrations thérapeutiques ne provoque pas d'inhibition du CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. On ne s'attend donc pas à des interactions entre la solifénacine et les médicaments métabolisés par ces enzymes.
- La prise de solifénacine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la R-warfarine et de la S-warfarine et leurs effets sur le temps de prothrombine.
- La prise de solifénacine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine.

Tamsulosine
- L'administration concomitante d'autres antagonistes des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques pourrait produire des effets hypotenseurs.
- Le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine et la warfarine ne modifient pas la fraction libre de la tamsulosine *in vitro* dans le plasma humain ; la tamsulosine ne modifie pas les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone. Le diclofénac et la warfarine peuvent toutefois accélérer l'élimination de la tamsulosine.
- L'administration concomitante de furosémide entraîne une diminution de la concentration plasmatique de tamsulosine, mais étant donné que les concentrations restent dans les limites normales, l'utilisation simultanée est tolérée.
- Des études *in vitro* ont démontré que la tamsulosine administrée à des concentrations thérapeutiques ne provoque pas d'inhibition du CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. On ne s'attend donc pas à des interactions entre la tamsulosine et les médicaments qui sont également métabolisés par ces enzymes.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
L'effet de succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine sur la fertilité n'a pas été établi. Les expérimentations animales menées avec la solifénacine ou la tamsulosine ne montrent pas d'effets nuisibles sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon (voir rubrique 5.3).

Des troubles de l'éjaculation ont été observés à court et à long terme des études cliniques avec tamsulosine. Des événements tels que troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde et absence d'éjaculation ont été signalés dans la phase de post-autorisation.

Grossesse et allaitement
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine n'est pas indiqué chez la femme.

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

Des études ont été menées sur les effets de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois être informés de la survenue possible de sensations vertigineuses, vision trouble, fatigue et parfois somnolence, lesquelles sont susceptibles d'influencer négativement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut provoquer des effets indésirables anticholinergiques, de nature généralement légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques lors du développement de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine étaient la bouche sèche (9,5 %), suivie de la constipation (3,2 %) et de la dyspepsie (y compris douleur abdominale ; 2,4 %). D'autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient la sensation vertigineuse (y compris vertiges ; 1,4 %), la vision trouble (1,2 %), la fatigue (1,2 %) et les troubles d'éjaculation (y compris éjaculation rétrograde ; 1,5 %). La rétention urinaire aiguë (0,3 %, peu fréquent) est l'effet indésirable le plus grave qui ait été rapporté lors du traitement par succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine dans les études cliniques.

Tableau des effets indésirables
Dans le tableau ci-dessous, la colonne « Fréquence sous succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine » illustre les effets indésirables qui ont été observés pendant les études cliniques en double aveugle faisant partie du programme de développement de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine (sur la base des effets indésirables liés au médicament qui ont été rapportés par au moins deux patients et étaient plus fréquents que dans le groupe placebo dans les études en double aveugle).

Les colonnes 'fréquence sous solifénacine' et 'fréquence sous tamsulosine' illustrent les effets indésirables rapportés précédemment avec l'un des composants séparés (tels que présentés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de la solifénacine 5 et 10 mg et de la tamsulosine 0,4 mg, respectivement) qui pourraient également se produire lors de l'utilisation de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine (certains de ces effets indésirables n'ont pas été observés au cours du programme de développement clinique de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine).

La fréquence des effets indésirables a été définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes selon la banque de données MedDRA	**Fréquence d'effets indésirables observée pendant le développement de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine**	**Fréquence d'effets indésirables observée pour les substances distinctes**	
		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			
Réactions anaphylactiques		Fréquence indéterminée*	
Affections du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué		Fréquence indéterminée*	
Hyperkaliémie		Fréquence indéterminée*	
Affections psychiatriques			
Hallucinations		Très rare*	
État confusionnel		Très rare*	
Délires		Fréquence indéterminée*	
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse	Fréquent	Rare*	Fréquent
Somnolence		Peu fréquent	
Dysgueusie		Peu fréquent	
Céphalée		Rare*	Peu fréquent
Syncope			Rare
Affections oculaires			
Vision trouble	Fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée*
Intra-opérative Floppy Iris Syndrome (IFIS)			Fréquence indéterminée**
Sécheresse oculaire		Peu fréquent	
Glaucome		Fréquence indéterminée*	
Détérioration visuelle			Fréquence indéterminée*

Classes de systèmes d'organes selon la banque de données MedDRA	Fréquence d'effets indésirables observée pendant le développement de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence d'effets indésirables observée pour les substances distinctes	
Affections cardiaques			
Palpitations		Fréquence indéterminée*	Peu fréquent
Torsade de pointes		Fréquence indéterminée	
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme		Fréquence indéterminée*	
Fibrillation auriculaire		Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Arythmie			Fréquence indéterminée*
Tachycardie		Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique			Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Rhinite			Peu fréquent
Sécheresse de la muqueuse nasale		Peu fréquent	
Dyspnée			Fréquence indéterminée*
Dysphonie		Fréquence indéterminée*	
Epistaxis			Fréquence indéterminée*
Affections gastro-intestinales			
Bouche sèche	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
Gorge sèche		Peu fréquent	
Vomissements		Rare*	Peu fréquent
Obstruction du côlon		Rare	
Fécalome		Rare	
Iléus		Fréquence indéterminée*	
Plaintes abdominales		Fréquence indéterminée*	

Classes de systèmes d'organes selon la banque de données MedDRA	Fréquence d'effets indésirables observée pendant le développement de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine	Fréquence d'effets indésirables observée pour les substances distinctes	
Affections hépatobiliaires			
Affection hépatique		Fréquence indéterminée*	
Anomalies au test de la fonction hépatique		Fréquence indéterminée*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	Peu fréquent	Rare*	Peu fréquent
Sécheresse cutanée		Peu fréquent	
Éruption		Rare*	Peu fréquent
Urticaire		Très rare*	Peu fréquent
Œdème de Quincke		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	
Problèmes de miction		Peu fréquent	
Défaillance rénale		Fréquence indéterminée*	
Affections des organes de reproduction et du sein			
Troubles d'éjaculation y compris 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 effets indésirables de la solifénacine et de la tamsulosine qui figurent dans ce tableau sont les effets indésirables mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit des deux produits.

* Déclarations post-commercialisation. Étant donné que ces effets indésirables rapportés spontanément sont issus de l'expérience post-commercialisation mondiale, leur fréquence et la relation causale avec la solifénacine ou la tamsulosine ne peuvent pas être déterminées de manière fiable.

** Déclarations post-commercialisation ; observé lors d'interventions de cataracte et de glaucome.

*** Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Sécurité de Solifenacine/Tamsulosine EG à long terme
Le profil de sécurité observé lors d'une durée de traitement de maximum 1 an était comparable à celui observé dans les études de 12 semaines. Le produit est bien toléré et n'est pas associé à des effets indésirables spécifiques en cas d'utilisation prolongée.

Description des effets indésirables sélectionnés
Pour la rétention urinaire, voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Population âgée
L'indication thérapeutique de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine, pour le traitement des symptômes de remplissage (impériosité urinaire, pollakiurie) et des symptômes de vidange modérés à sévères liés à l'hypertrophie prostatique bénigne (HPB), est une affection qui concerne les hommes âgés. Le développement clinique de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine a été réalisé auprès de patients âgés de 45 à 91 ans, la moyenne d'âge étant de 65 ans. Les effets indésirables observés dans la population âgée étaient comparables 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

Belgique: 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

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage par le traitement combiné de solifénacine et tamsulosine peut donner lieu à des effets anticholinergiques sévères avec hypotension aiguë. La dose la plus élevée qui ait été prise accidentellement pendant une étude clinique équivalait à 126 mg de succinate de solifénacine et à 5,6 mg de chlorhydrate de tamsulosine. Cette dose a été bien tolérée ; le seul effet indésirable rapporté était une légère sécheresse buccale pendant 16 jours.

Traitement
En cas de surdosage à la solifénacine et la tamsulosine, le patient doit être traité à l'aide de charbon activé. Un lavage d'estomac est indiqué s'il est réalisé dans l'heure, mais provoquer des vomissements est interdit.

Comme pour d'autres anticholinergiques, les symptômes d'un surdosage à la solifénacine peuvent être traités comme suit :
- Effets anticholinergiques centraux sévères tels qu'hallucinations ou forte excitation : traiter par physostigmine ou carbachol.
- Convulsions ou excitation prononcée : traiter par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : traiter par respiration artificielle.
- Tachycardie : traiter les symptômes si nécessaire. La prudence est requise lors de l'administration de bêtabloquants, car le surdosage simultané à la tamsulosine peut entraîner une hypotension sévère.
- Rétention urinaire : traiter par cathétérisme.

Comme avec d'autres antimuscariniques, il convient, en cas de surdosage, d'être particulièrement attentif aux patients ayant un risque connu d'allongement de l'intervalle QT (tel qu'hypokaliémie, bradycardie et utilisation concomitante d'agents connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT) et présentant d'importantes maladies cardiaques dans l'anamnèse (telles qu'ischémie myocardique, arythmie et insuffisance cardiaque congestive).

Une hypotension aiguë, survenant suite à un surdosage à la tamsulosine, doit être traitée de manière symptomatique. La dialyse a peu de chances d'être efficace, parce que la tamsulosine se lie très fortement aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques
code ATC : G04CA53

Mécanisme d'action
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine est un comprimé combiné contenant deux principes actifs, la solifénacine et la tamsulosine. Ces médicaments ont un mécanisme d'action indépendant et complémentaire dans le traitement des SBUA (symptômes du bas appareil urinaire) liés à une HPB avec symptômes de remplissage.

La solifénacine est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs muscariniques et n'a pas d'affinité marquée pour divers autres récepteurs, enzymes ou canaux ioniques testés. La solifénacine a la plus forte affinité pour les récepteurs muscariniques M_3, suivis des récepteurs muscariniques M_1 et M_2.

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques (AR). Elle se lie de manière sélective et compétitive aux récepteurs $alpha_1$-ARs postsynaptiques, principalement aux sous-types $alpha_{1A}$ et $alpha_{1D}$, et est un puissant antagoniste dans le tissu des voies urinaires basses.

Effets pharmacodynamiques
Les comprimés succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine se composent de deux principes actifs qui exercent des effets indépendants et complémentaires dans le traitement des SBUA liés à une HPB avec symptômes de remplissage : La solifénacine améliore les problèmes de remplissage liée à l'acétylcholine libérée par la voie non neuronale, qui active les récepteurs M_3 dans la vessie. L'acétylcholine libérée par la voie non neuronale sensibilise la fonction sensorielle urothéliale et se manifeste sous forme d'impériosité urinaire et de pollakiurie.
La tamsulosine améliore les symptômes de vidange en réduisant l'obstruction via une relaxation du tissu musculaire lisse dans la prostate, le col vésical et l'urètre, ce qui augmente le débit urinaire maximal. Elle améliore également les symptômes de remplissage.

Efficacité et sécurité clinique
L'efficacité a été démontrée dans une étude de phase 3 chez des patients souffrant de SBAU liés à une HPB avec symptômes de vidange (symptômes obstructifs) et au moins le niveau suivant de symptômes de remplissage (symptômes irritatifs) :
$\geq$ 8 mictions/24 heures et $\geq$ 2 épisodes d'impériosité/24 heures.

Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine a produit des améliorations statistiquement significatives entre le début et la fin de l'étude par rapport au placebo concernant les deux critères d'évaluation principaux, à savoir l'International Prostate Symptom Score (IPSS) et le score total d'impériosité et de fréquence (TUFS), et concernant les critères d'évaluation secondaires, à savoir l'impériosité urinaire, la fréquence des mictions, 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 (Bother score) et le score de qualité de vie liée à la santé (HR-QoL) de l'enquête vessie

hyperactive (OAB-q) y compris tous les sous-scores (accommodement, soins, sommeil et aspect social). Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine a montré une amélioration statistiquement significativement supérieure à celle obtenue avec la tamsulosine OCAS concernant le score total d'impériosité et de fréquence ainsi que la fréquence des mictions, le volume moyen émis par miction et le sous-score de remplissage IPSS. Il a également produit des améliorations statistiquement significatives de la qualité de vie IPSS et du score total de qualité de vie liée à la santé (HR-QoL) de l'enquête OAB (OAB-q), y compris de tous les sous-scores. Comme prévu, succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine s'est en outre révélé non inférieur à la tamsulosine OCAS ($p < 0,001$) concernant le score IPSS total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine
L'information ci-dessous reflète les paramètres pharmacocinétiques de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine après une administration multiple.

Une étude de biodisponibilité relative à doses multiples a montré que l'administration de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine induisait une exposition comparable à celle de la co-administration de comprimés distincts de solifénacine et tamsulosine OCAS de dose identique.

Absorption
Suite à l'administration multiple de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine, la t_{max} de la solifénacine était comprise entre 4,27 et 4,76 heures dans différentes études ; la t_{max} de la tamsulosine était comprise entre 3,47 et 5,65 heures. Les valeurs C_{max} associées de la solifénacine étaient comprises entre 26,5 ng/ml et 32,0 ng/ml et la C_{max} de la tamsulosine était comprise entre 6,56 ng/ml et 13,3 ng/ml. L'aire sous la courbe (ASC) de la solifénacine était comprise entre 528 ng.h/ml et 601 ng.h/ml et celle de la tamsulosine entre 97,1 ng.h/ml et 222 ng.h/ml. La biodisponibilité absolue de la solifénacine est d'environ 90 %, tandis que celle de la tamsulosine est estimée à 70 %-79 %.

Une étude de l'effet de l'alimentation après une administration unique a été réalisée avec succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine. Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine a été administré sur un estomac à jeun, après un petit-déjeuner faiblement calorique à faible teneur en lipides et après un petit-déjeuner hautement calorique à haute teneur en lipides. Lors de l'administration après un petit-déjeuner hautement calorique à haute teneur en lipides, la C_{max} de la tamsulosine a augmenté de 54 % comparativement à l'administration sur un estomac à jeun, tandis que l'ASC a augmenté de 33 %. Un petit-déjeuner faiblement calorique à faible teneur en lipides n'a pas modifié la pharmacocinétique de la tamsulosine. La pharmacocinétique de la 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 haute teneur en lipides.

L'administration concomitante de solifénacine et tamsulosine OCAS a induit une augmentation par un facteur 1,19 de la C_{max} et une augmentation par un facteur 1,24 de l'ASC de la tamsulosine par rapport à l'administration d'un comprimé de tamsulosine OCAS seul. Rien n'a permis de suggérer un effet de la tamsulosine sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Élimination
Après une administration unique de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine, la $t_{1/2}$ de la solifénacine était comprise entre 49,5 et 53,0 heures et celle de la tamsulosine entre 12,8 et 14,0 heures.

L'administration concomitante de multiples doses de vérapamil 240 mg 1x/j et succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine a entraîné une augmentation de 60 % de la C_{max} et une augmentation de 63 % de l'ASC de la solifénacine ; la C_{max} de la tamsulosine a augmenté de 115 % et l'ASC de 122 %. Les modifications de la C_{max} et de l'ASC sont considérées comme cliniquement non pertinentes.

L'analyse pharmacocinétique de population des données de phase 3 a montré que la variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique de la tamsulosine était liée à des différences d'âge, de taille et des concentrations plasmatiques en alpha$_1$-glycoprotéine acide. Une augmentation de l'âge et de la concentration en alpha$_1$-glycoprotéine acide était associée à une augmentation de l'ASC, tandis qu'une augmentation de la taille était associée à une diminution de l'ASC. Les mêmes facteurs ont induit des modifications comparables de la pharmacocinétique de la solifénacine. Par ailleurs, les augmentations de la gamma glutamyl transpeptidase étaient associées à des valeurs d'ASC plus élevées. Les modifications de l'ASC sont considérées comme cliniquement non pertinentes.

Une information sur les substances actives individuelles administrées comme produits séparés complète l'information pharmacocinétique relative à succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine :

Solifénacine

Absorption
Pour les comprimés de solifénacine, la tmax est indépendante de la dose et est comprise entre 3 et 8 heures après une administration multiple. Aux doses de 5 à 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 de distribution de la solifénacine est d'environ 600 l. La solifénacine est liée (à hauteur d'environ 98 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide.

Biotransformation
La solifénacine a un effet de premier passage faible, parce qu'elle est métabolisée lentement. La solifénacine est fortement métabolisée dans le foie, principalement par le CYP3A4. Il existe cependant encore 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 l'administration orale, on a détecté dans le plasma, outre la solifénacine, 1 métabolite pharmacologiquement actif (4R-hydroxy solifénacine) et 3 métabolites inactifs (N-glucuronide, N- oxyde et 4R-hydroxyl-N-oxyde de solifénacine).

Élimination
Après une administration unique de 10 mg de solifénacine [marquée au C^{14}], environ 70 % de la radioactivité ont été retrouvés dans l'urine et 23 % dans les fèces après une période de 26 jours. Dans l'urine, environ 11 % de la radioactivité ont été retrouvés sous forme de substance active inchangée ; environ 18 % sous forme de métabolite *N*-oxyde, 9 % sous forme de métabolite *4R*-hydroxy-*N*-oxyde et 8 % sous forme de métabolite *4R*-hydroxy (métabolite actif).

Tamsulosine

Absorption
Pour les comprimés de tamsulosine OCAS, la tmax est comprise entre 4 et 6 heures après l'administration multiple de 0,4 mg. Aux doses de 0,4 à 1,2 mg, la Cmax 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. La solifénacine est liée (à hauteur d'environ 99 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide.

Biotransformation
La tamsulosine a un effet de premier passage faible, parce qu'elle est métabolisée lentement. La tamsulosine est fortement métabolisée par le foie, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6. La clairance systémique est d'environ 2,9 l/heure. La tamsulosine est principalement présente dans le

plasma sous forme de substance active inchangée. Aucun des métabolites n'est plus actif que le médicament original.

Élimination
Après une dose unique de 0,2 mg de tamsulosine [marquée au C^{14}], environ 76 % de la radioactivité sont excrétés dans l'urine et 21 % dans les fèces après 1 semaine. Dans l'urine, environ 9 % de la radioactivité sont retrouvés sous forme de tamsulosine inchangée ; environ 16 % sous forme de sulfate de tamsulosine *O*-déséthylée, et 8 % sous forme de *O*-éthoxyphénoxy acide acétique.

Populations spécifiques de patients
Population âgée
Dans les études pharmacologiques et biopharmaceutiques cliniques, l'âge des volontaires sains était compris entre 19 et 79 ans. Après l'administration de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine, la plus forte concentration plasmatique moyenne a été observée chez les sujets âgés, mais avec un chevauchement presque complet avec les valeurs individuelles des volontaires plus jeunes. Cette observation a été confirmée par l'analyse pharmacocinétique de population des données de phase 2 et 3. Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut être utilisé dans la population âgée

Diminution de la fonction rénale
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, mais doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique de succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'information ci-dessous concernant l'insuffisance rénale est issue de données obtenues avec les substances actives individuelles.

Solifénacine
L'ASC et la C_{max} de la solifénacine chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée n'étaient pas significativement différentes des valeurs trouvées chez les volontaires sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), la concentration plasmatique de solifénacine était significativement plus élevée que dans le groupe témoin, avec une augmentation de la C_{max} d'environ 30 %, une augmentation de l'ASC de plus de 100 % et une augmentation de la $t_{1/2}$ de plus de 60 %. 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 entre 6 volontaires atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (30 ≤ clairance de la créatinine < 70 ml/min/1,73 m^2) ou sévère (3< 0 ml/min/1,73 m^2) et 6 volontaires sains (clairance de la créatinine 90 ml/min/1,73 m2). Malgré la modification de la concentration plasmatique totale de tamsulosine résultant de la liaison modifiée à l'$alpha_1$-glycoprotéine acide, la concentration (active) non liée de chlorhydrate de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées relativement constantes. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min/1,73 m^2) n'ont pas été étudiés.

Diminution de la fonction hépatique
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine
Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La pharmacocinétique de Succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'information ci-dessous concernant l'insuffisance hépatique est issue de données obtenues avec les substances actives individuelles.

Solifénacine
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9), la C_{max} est restée inchangée, l'ASC a augmenté de 60 % et la $t_{1/2}$ a 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 entre 8 volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9) et 8 volontaires sains. Malgré l'augmentation de la concentration plasmatique totale de tamsulosine résultant de la liaison modifiée à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide, la concentration (active) non liée de tamsulosine n'a pas évolué significativement, avec une modification modérée de la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée (32 %). 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 succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine. La solifénacine et la tamsulosine ont fait l'objet d'études détaillées distinctes dans le cadre d'expérimentations animales et les observations sont compatibles avec l'activité pharmacologique déjà connue. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme et ne donnent pas lieu à des craintes de potentialisation ou de synergie des effets indésirables lors de l'utilisation concomitante de solifénacine et tamsulosine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Hydrogénophosphate de calcium
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Oxide de fer rouge (E172)
Stéarate de magnésium (E470b)
Macrogol, masse moléculaire élevée
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé
Hypromellose (E464)
Oxide de fer rouge (E172)
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en oPA/Alu/PVC/Alu contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 comprimés à libération modifiée, ou
Plaquettes thermoformées perforées, unidose en oPA/Alu/PVC/Alu contenant 10x 1, 14x 1, 20x 1, 28x 1, 30x 1, 50x 1, 56x 1, 60x 1, 90x 1, 100x 1 or 200x 1 comprimés à libération modifiée.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

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

BE661567

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

Date de première autorisation : 21/06/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2024