ANSM - Mis à jour le : 09/03/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MECIR L.P. 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Equivalent à tamsulosine ..... 0,367 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé rond, de 9 mm de diamètre environ, bi-convexe, jaune et marqué du code «04».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé pelliculé à 0,4 mg par jour.

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

Aucun ajustement de dose n’est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf rubrique 4.3).

Population pédiatrique

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

Mode d’administration

MECIR LP 0,4 mg peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.

4.3. Contre-indications

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

- antécédents d'hypotension orthostatique ;
- hypersensibilité connue au chlorhydrate de tamsulosine ou à l'un des composants ;
- antécédents d'angioœdème avec la tamsulosine ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de CHILD-PUGH qui implique la présence simultanée et d'expression marquée, d'au moins quatre des cinq signes suivants: encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine ; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

MECIR LP 0,4 mg ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments à base de chlorhydrate de tamsulosine, à l'exception des spécialités figurant dans le même groupe, au répertoire des groupes génériques.

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

Risque d'hypotension orthostatique

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

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

Angiœdèmes

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

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

Le «Syndrome de l'iris flasque per-opératoire» (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par le chlorhydrate de tamsulosine.

Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

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

L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée.

Au cours de la consultation pré-opératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

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

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

Il est possible qu'un reste de comprimé soit observé dans les selles.

Précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entrainé une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,8 et 2,2 respectivement. Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Mecir n'est pas indiqué chez la femme.

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : Très fréquent (?1/10); fréquent (?1/100, 1/10); peu fréquent (?1/1000, 1/100); rare (?1/10000, 1/1000); très rare (?1/10000); non déterminé (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Les effets indésirables observés sont repris dans le tableau suivant :

Classification MedDRA	**Fréquent ? 1/100 1/10**	**Peu fréquent ? 1/1000 1/100**	Rare ? 1/10000 **1/1000**	**Très rare, y compris cas isolés 1/10000**	**Non déterm (ne pe être est sur la b des donné disponil**
Affections du système nerveux	Etourdissements (1,3%)	Céphalées	Syncope		
Affections oculaires					Vision trou Troubles la vision*
Affections cardiaques		Palpitations			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales		Rhinites Congestions nasales			Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées, vomissement			Séchere buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	Angiœdème	Syndrome de Stevens-Johnson	Erythèm polymorp Dermatit exfoliativ
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculat			Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie			

*Observés après commercialisation

Expérience après commercialisation:

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ALPHA-BLOQUANTS / MEDICAMENTS UTILISES DANS L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE

Code ATC : G04CA02

Mécanisme d’action

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques post-synaptiques sélectif des sous-types de récepteurs alpha1A et alpha1D. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

Effets pharmacodynamiques

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

Les effets de MECIR L.P 0,4 mg sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.

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

cliniquement significative.

Population pédiatrique

Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détrusorienne de fuite » (PDF) à une valeur 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-uretère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (voir rubrique 4.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tamsulosine est administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de type gel matriciel (OCAS). La forme OCAS permet une libération prolongée de la tamsulosine et une exposition suffisante sur 24h avec de légères fluctuations.

Le chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée, est absorbé dans l'intestin. On estime qu'à jeun, 57 % environ de la dose administrée est absorbée.

La vitesse et le taux d'absorption du chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée ne sont pas affectés par la prise d'un repas pauvre en graisses. Le taux d'absorption est augmenté de 64 % et 149 % (respectivement pour l'ASC et la Cmax) par la prise d'un repas riche en graisses par rapport aux valeurs à jeun.

Après administration d'une dose unique de MECIR LP 0,4 mg à jeun, le pic plasmatique est atteint en moyenne 6 heures après la prise.

Après administrations réitérées, à l'état d'équilibre plasmatique qui est atteint le 4ème jour, la concentration plasmatique maximale est atteinte respectivement entre 4 et 6 heures, à jeun ou après un repas. Les concentrations plasmatiques aux pics atteignent 6 ng/ml à la première prise et jusqu'à 11 ng/ml à l'état d'équilibre.

A jeun, et après un repas, la concentration minimale de la forme prolongée de tamsulosine représente 40 % de la concentration plasmatique maximale.

Il existe une importante variation inter-individuelle des concentrations plasmatiques atteintes que ce soit après prise unique ou prises répétées.

Distribution

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

Biotransformation

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

du foie.

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

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

Aucun des métabolites formés ne montre une activité pharmacologique supérieure à celle de la tamsulosine inchangée.

Élimination

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines.

Environ 4 à 6 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée.

Après administration d'une dose unique de 0,4 mg de tamsulosine sous forme de comprimé pelliculé, et à l'équilibre, une demi-vie d'élimination respectivement de 19 heures et 15 heures a été mesurée.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.

Populations particulières

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative :

- les doses sans effet toxique chez le rat sont de:
  - 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement,
  - 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement,
- les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres:
  - effets proprement pharmacologiques,
  - effets sur la sphère génitale,
  - effets fonctionnels hépatiques,
- les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs,

- les fonctions de reproduction ne sont pas altérées,

- les études de cancérogenèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Macrogol 8000, macrogol 7 000 000 (sous forme de mélange: macrogol 7 000 000, butylhydroxytoluène (E321), silice colloïdale anhydre), stéarate de magnésium.
Pelliculage: OPADRY jaune 03F22733 (hypromellose, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium-PVC-PVDC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
100-104 AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS

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

- 34009 369 625 5 2 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium-PVC-PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.